



## ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације*

### I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Научно-nastavno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senat Univerziteta u Banjoj Luci

Датум именовања комисије: 08.02.2023.

Број одлуке: 18/3.131/2023

Састав комисије:

1.	Dr Jernej Dolinšek	Vanredni profesor	Pedijatrija
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	УКС Maribor, Medicinski fakultet Univerziteta u Mariboru		predsjednik
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2.	Dr Slava Sukara	Vanredni profesor	Dječija i preventivna stomatologija
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci		član
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3.	Dr Marija Obradović	Vanredni profesor	Dječija i preventivna stomatologija
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci		član
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Boris (Zdravko) Egić
2. Датум рођења: 16.02.1972. Мјесто и држава рођења: Zenica, BiH

### II.1 Основне студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Niš

Факултет/и: Medicinski fakultet

Студијски програм: stomatologija

Звање: dr. stomatologije

### II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: Medicinski fakultet, Univerziteta u Banja Luci

Студијски програм: Biomedicinske nauke

Број ЕЦТС до сада остварених:  Просјечна оцјена током студија:



## II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија 1
1.	Egić B. Oral health of schoolchildren in Slovenia: Prospective epidemiological study. Int J Dent Hyg. 2022;20(4):715-720.	SCIE (WOS)
<p><i>Кратак опис садржине:</i> праћење оралног здравља школске дјеце у основним школама у цијелој регији Мурска Собота (све основне школе) од 1. до 9. разреда. Истраживање је пратило орално здравље четири године. Пратио се индикатор оралног здравља кеп и КЕР (број кариозних, санираних и екстрахираних зуба заради карјеса). Успоредно се и пратио утицај превентивног програма, којег изводе дипломирани медицинске сестре из стоматолошке превентиве. Превентивне мјере започињу с уласком у школу и изводе се у облику предавања и радионица (радионице се изводе до 5. разреда основне школе, касније се изводе само предавања). Успоређивао се је индикатор оралног здравља кроз старост дјеце и кроз четири године истраживања.</p>		
<p><i>Рађ припада проблематици докторске дисертације:</i>      ДА                      НЕ                      ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Egić B. Prevalence of orthodontic malocclusion in schoolchildren in Slovenia. A prospective aepidemiological study. EJPD. 2022;23(1):39-43.	SCIE (WOS)
<p><i>Кратак опис садржине:</i> праћење врсте и броја ортодонских anomalija код школске дјеце од 1. до 9. разреда током 4 школске године на подручју Мурске Соботе. У истраживању су биле забилежене врсте ортодонских anomalije, заступљеност у популацији, да ли је одређени пол имао већи постотак anomalija или не и колико је дјеце у ортодонској терапији.</p>		
<p><i>Рађ припада проблематици докторске дисертације:</i>      ДА                      НЕ                      ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Egić B. 5-year follow-up of a complicated fracture of the crown of an immature tooth - case report. Rjor. 2021;13:4.	ESCIE (WOS)
<p><i>Кратак опис садржине:</i> приказ примјера компликоване fracture круне зуба са недовршеним растом коријена. Описана је терапија, праћење раста и развоја коријена повређеног зуба и контролни прегледи. Примјер је праћен 5 година.</p>		
<p><i>Рађ припада проблематици докторске дисертације:</i>      ДА                      НЕ                      ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

1 Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикацији научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).



### III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

**Mentor**, vanredni prof. dr. Vojko Berce, je završio 1994. godine Medicinski fakultet u Ljubljani, 1999. godine je položio specijalistički ispit iz pedijatrije, 2010. godine je završio postdiplomski studij u Mariboru. 2013. godine je položio Evropski alergološki ispit u Milanu (Italija), član je radne grupe za COVID-19 u UEMS u Briselu. Od 2010. godine je vođa službe za alergologiju, pulmologiju, reumatologiju i imunologiju na Klinici za pedijatriju UKC Maribor. Od 2014. godine je podpredsjednik alergološko-pulmološke sekcije Društva za pedijatriju slovenačkog doktorskog društva. Od 2020. godine je zamjenik nacionalne koordinatorice za specijalizaciju iz pedijatrije. Od 2019. do 2022. godine je bio predstavnik Slovenije u Sekciji za adolescentnu medicine (MJC u evropskom udruženju doktora specijalista (UEMS) u Briselu. Predavao je na redovnom godišnjem kongresu Evropske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju u Varšavi (2009. godine) i u Helsinkiju (2017. godine); na redovnom godišnjem kongresu ERS (European Respiratory Society) u Minhenu (2014. godine) i u Amsterdamu (2015. godine). Od 2015. godine je član i predsjednik komisije za ocjenu doktorskih disertacija na Univerzitetu u Ljubljani i Mariboru. Od 2013. godine je ispitivač kod specijalističkih ispita iz pedijatrije. Predsjednik je komisije za stručni nadzor u Zdravniškoj zbornici Slovenije (medicinska komora Slovenije).

**Komentor**, vanredni profesor dr. Olivera Dolić, je završila 2001. godine studij stomatologije u Banjoj Luci, 2005. godine je specijalizirala iz preventivne i dječije stomatologije, postala je magistar nauka 2007. godine, 2012. godine je doktorirala na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci. 2006. godine je prisustvovala Tempus projektu na Univerzitetu u Nijmegen-u u Holandiji, 2006. godine je prisustvovala kursu, u Holandiji, Svjetske zdravstvene organizacije o uvođenju reformi u nastavi stomatologije, učestvovala je u projektima: Ispitivanje svojstava ortodontskih žica u fiksnoj i mobilnoj ortodontskoj terapiji”, “Genska modulacija orofacijalnog bola: eksperimentalni, hronični i postoperativni bol”. Rukovodilac je projekta “Uticaj tehnike postavljanja i polimerizacije na marginalnu adaptaciju različitih kompozitnih i glasjonomernih dentalnih materijala”. Član je komiteta u program saradnje u nauci i tehnologiji (Cooperation in Science and Technology- COAST). Učestvuje u uređivačkom odboru časopisa “Scripta medica”. Od 2019. godine je vanredni profesor dječije i preventivne stomatologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci, koordinator je Studijskog programa stomatologije, recenzent je Agencije za visoko obrazovanje Republike Srpske, od 2019. godine je spoljni saradnik Komisije za informisanje i priznanje dokumenata iz oblasti visokog obrazovanja u Ministarstvu prosvjete i kulture Republike Srpske.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	
1.	<b>Berce V, Marhold T, Delopst V.</b> The impact of comorbidities on the severity of atopic dermatitis in children. <i>Postepy Dermatol Alergol.</i> 2022;39(4):697-703.	<b>SCIE (WOS)</b>
2.	<b>Berce V, Tomazin M, Jerele E, Cugmas M, Berce M, Gorenjak M.</b> Comparison of the effectiveness of penicillin and broad-spectrum $\beta$ -lactam antibiotics in the treatment of community-acquired pneumonia in children. <i>Archives of Medical Science.</i> 2020. <a href="https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98198">https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98198</a> .	<b>SCIE (WOS)</b>
3.	<b>Berce V, Tomazin M, Gorenjak M, Berce T, Lovrenčić B.</b> The Usefulness of Lung Ultrasound for the Aetiological Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in Children. <i>Sci Rep.</i> 2019;9(1):17957.	<b>SCIE (WOS)</b>



4.	<b>Dolic O</b> , Obradovic M, Kojic Z, Trtic N, Sukara S, Knezevic N, Veselinovic V. Caries increment in Bosnian women associated with caries risk factors according to the Cariogram during pregnancy. A four-year longitudinal study. European Journal of Paediatric Dentistry, 2022;23(1):69-72.	SCIE (WOS)
5.	<b>Dolic O</b> , Obradovic M, Kojic Z, Trtic N, Sukara S, Knezevic N, Veselinovic V. Validation of Cariogram in Caries Prediction in Women and Their Children 4 Years After Pregnancy–Longitudinal Study. Risk Management and Healthcare Policy, 2020. 13, 549.	SCIE (WOS)
6.	<b>Dolic O</b> , Obradovic M, Kojic Z, Sukara S. Caries risk assessment in pregnant women using Cariogram. Srp Arh Celok Lek. 2017. 145(3-4):178-183.	SCIE (WOS)

Da li mentor i komentor ispunjavaju uslove? ДА НЕ

#### IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

##### IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Uticaj astme i antiastmatske terapije na oralno zdravlje

Наслов тезе је подобан? ДА НЕ

##### IV.2 Предмет истраживања

Astma i terapija astme utiču na oralno zdravlje. IKS su najefikasniji lijekovi u terapiji astme, međutim imaju i svojih negativnih efekata. Istraživanja su pokazala da se kod pacijenata koji se liječe sa IKS javlja gubitak ukusa i da je prisutan osjećaj bola pri žvakanju i gutanju [1]. Pacijenti takođe navode da imaju osjećaj “pamuka” u ustima [2]. Neka istraživanja su dokazala da kod terapije sa IKS i oralnim kortikoidima može doći do supresije u rastu djeteta [3], što bi se moglo manifestovati i u poremećaju rasti viličnih kosti i dovesti do pojave ortodontskih anomalija. Djeca koja primaju antiastmatsku terapiju ( $\beta$ 2-agonisti u obliku spreja) imaju veću učestalost karijesa i gingivitisa u poređenju sa zdravom djecom [4]. Uzrok toga je smanjena salivacija, promijenjen sastav pljuvačke i promijenjen pH u ustima. Pljuvačka mehanički čisti ostatke hrane i mikroorganizme u usnoj duplji što zavisi od količine pljuvačke. Ta funkcija pljuvačke je “oštećena” kod upotrebe  $\beta$ 2-agonista koji imaju negativan učinak na produkciju pljuvačke kao i kod upotrebe inhalatora sa niskom pH vrijednošću [5]. Djeca sa astmom imaju u ustima veći broj bakterija *S. mutans* i *Lactobacillus* i niži pH pljuvačke. U nekim studijama je dokazano da je karakteristična razlika u stepenu prisutnosti plak indeksa između zdrave djece i djece sa astmom, gdje djeca sa astmom imaju veći plak indeks [6].

Neki sprejevi (koji se koriste u terapiji astme) sadrže fermentativne karbohidrate u obliku laktoze, te zbog toga povećavaju rizik za nastanak karijesa. Astma i antiastmatska terapija su povezani sa karijesom, smanjenim izlučivanjem pljuvačke, nižim pH pljuvačke i većim brojem bakterija *S. mutans* i *Lactobacillus* [7,8].

Drugi mogući uzrok nastanka gingivitisa kod pacijenata sa astmom i alergijskim rinitisom je dehidratacija oralne mukoze, koja je posljedica disanja na usta. Dugotrajna upotreba  $\beta$ 2-agonista može smanjiti izlučivanje pljuvačke, što opet negativno utiče na oralno zdravlje [9,10]. Istraživanja su pokazala da kod djece sa astmom dolazi do smanjivanja koncentracije proteina, alfa-amilaze, heksozamina, peroksidaze i sekretornog IgA u pljuvački [11].

Oro-faringealna kandidijaza je često posljedica upotrebe IKS [12]. Taj neželjeni efekat možemo pripisati lokalnom djelovanju lijeka na oralnu sluznicu. Oro-faringealna kandidijaza se često vidi



kao pseudomembranozne lezije na bukalnoj mukozi, orofarinksu i rubovima jezika. Istraživanja su pokazala da djeca sa astmom koja se liječe sa IKS, imaju više zubnog kamenca koji nastaje zbog porasta koncentracije kalcijuma i fosfata u pljuvački [13], posljedično sa tim je i veća mogućnost nastanka parodontalnog oboljenja.

Dijelovi aerosola IKS (posebno sprejevi koji imaju dodan šećer), antiastmatskih lijekova, koje udišu pacijenti oboljeli od astme, imaju pH ispod 5,5 i uzrokuju oštećenje gleđi (gleđ se oštećuje, ako je pH niži od 5,5). U kliničkim studijama je dokazan pad pH u oralnom biofilmu i pljuvački u prvih 30 minuta nakon aplikacije lijeka. Zbog oštećenja gleđi se javljaju erozije na zubima [14].

Kod dugotrajne upotrebe sistemskih kortikosteroida može se pojaviti osteoporoza [15] koja nastaje zbog inhibicije apsorpcije kalcijuma iz crijeva [16], koja može zahvatiti i vilične kosti. Neka istraživanja su dokazala mogućnost pojave osteoporoze i kod upotrebe IKS [17]. Visoke doze oralnih kortikosteroida povećavaju rizik nastanka virusnih (Varicella zoster), bakterijskih i gljivičnih (Candida i Tinea) infekcija, a u primjeru dugotrajne upotrebe su infekcije češće kod djece nego kod odraslih [18].

Antiholinergici su takođe grupa lijekova koja se upotrebljava u terapiji astme i imaju slabije djelovanje od  $\beta$ 2-agonista. Kod upotrebe antiholinergika je tipičan neželjeni efekat pojava kserostomije i manjeg izlučivanja pljuvačke [19].

Terapija astme može uzrokovati veći rizik pojave dentalnih erozija, jer smanjeno izlučivanje pljuvačke smanjuje zaštitu od ekstrinzičnih (slatka pića, voćni sokovi) i intrinzičnih kiselina (gastrična kiselina kod gastroezofagealnog refluksa) [8]. Osim toga lijekovi koji se koriste u liječenju astme, posebno prah u inhalatoru, smanjuju pH ispod 5,5, koji je kritičan nivo za razgradnju hidroksiapatita te predstavljaju dodatni rizični faktor za nastanak dentalnih erozija [20]. Gastroezofagealni refluks je oboljenje koje se češće javlja kod osoba oboljelih od astme, u poređenju sa zdravim osobama te je zbog toga prisutan veći broj dentalnih erozija kod osoba oboljelih od astme [21].

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

#### IV.3 Najnovija istraživanja poznavanja predmeta disertacije na osnovu izabrane literature sa spisком literature

1. More D. 4 common side effects of inhaled steroids. 2022. Accessed on 01.03.2022. Available at: <https://www.verywellhealth.com/side-effects-of-inhaled-steroids-83086>.
2. Erdođan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. The frequency and risk factors for oropharyngeal candidiasis in adult asthma patients using inhaled corticosteroids. Turk Thorac J. 2019;20(2):136-139.
3. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. Cochrane Database Syst Rev. 2019;6(6):CD010126.
4. Yadav PK, Saha S, Singh S, Gupta ND, Agrawal N, Bharti K. Oral health status and treatment needs of asthmatic children aged 6-12 years in Lucknow. 2017;15(2):122-126.
5. Arafa A, Aldahlawi S, Fathi A. Assessment of the oral health status of asthmatic children. Eur J Dent. 2017;11(3):357-363.
6. Kumar S, Kalra N, Tyagi R, Faridi MMA, Khatri A, Satish VNV. Evaluation of oral health of 6 to 10-year-old asthmatic children receiving bronchodilator through inhaler. Indian J Dent Res. 2019;30(5):670-677.



7. Ashuja RB, Nandini DB, Vidyasagar B, Ashwini R, Donoghue M, Madhushankari GS. Oral carriage of cariogenic bacteria and *Candida albicans* in asthmatic adults before and after anti-asthma medication: A longitudinal study. *Journal of oral and maxillofacial pathology. JOMFP.* 2018;22(1):144.
8. Upadhyay S, Bhavthankar J, Mandale M, Kaorey N. The impact of asthma and its medications on dental caries status and *Streptococcus mutans* count in children: a cross-sectional study. *Int J Sci Res.* 2020;10.36106/ijsr/7515919:20-23.
9. Velicki Bozejec B, Stojšin I, Đuric M, Zvezdin B, Brkanić T, Budišin E, et al. Impact of inhalation therapy on the incidence of carious lesions in patients with asthma and COPD. *JAOS.* 2017;25(5): 506-514.
10. Einhorn OM, Georgiou K, Tompa A. Salivary dysfunction caused by medication usage. *Salivary dysfunction caused by medication usage. Physiol Int.* 2020;107(2):195-208.
11. Cawley A, Golding S, Goulsbra A, Hoptroff M, Kumaran S, Marriott R. Microbiology insights into boosting salivary defences through the use of enzymes and proteins. *J Dent.* 2019;80S1:S19-S25.
12. Gotter A. Inhaled steroids: What to know. 2021. Accessed on 01.03.2022. Available at: <https://www.healthline.com/health/inhaled-steroids>.
13. Doğan M, Şahiner ÜM, Ataç AS, Ballıkaya E, Soyer ÖU, Şekerel BE. Oral health status of asthmatic children using inhaled corticosteroids. *Turk J Pediatr.* 2021;63(1):77-85.
14. Erpacal B, Bahsi E, Sonkaya E. Dental Erosion and Treatment Methods. *Int. Biol. Biomed. J.* 2018;4(4):170-176.
15. Solidoro P, Patrucco F, Fagoonee S, Pellicano R. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view. *Minerva Med.* 2017;108(4):350-356.
16. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2021 Jul 8]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.* Accessed on 03.02.2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>.
17. Chiu KL, Lee CC, Chen CY. Evaluating the association of osteoporosis with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Sci Rep.* 2021;11:724.
18. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0170259.
19. Brown K. Anticholinergic drugs. Updated on January 27, 2022. Accessed on 02.03.2022. Available at: <https://www.addictiongroup.org/drugs/other/anticholinergic/>.
20. Moberg Sköld U, Birkhed D, Xu JZ, Lien KH, Stensson M, Liu JF. Risk factors for and prevention of caries and dental erosion in children and adolescents with asthma. *J Dent Sci.* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.03.007>.
21. Warsi I, Ahmed J, Younus A, Rasheed A, Akhtar TS, Ain QU, Khurshid Z. Risk factors associated with oral manifestations and oral health impact of gastro-oesophageal reflux disease: a multicentre, cross-sectional study in Pakistan. *BMJ Open.* 2019;9(3):e021458.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.4 Циљеви истраживања

1. Ispitati uticaj astme (alergijska, nealergijska) i antiastmatičke terapije (vrsta, doza i dužina trajanja) tj. uticaj IKS kao stalne odnosno kao povremene terapije. Pratiće se doza stalne antiastmatičke terapije (IKS ili IKS+ LABA) u zadnjih šest mjeseci (kod pacijenata koji primaju stalnu terapiju) i doza bronhodilatatora (LABA ali SABA) u zadnjem mjesecu (kod svih



pacijenata) na:

- a) sastav oralne mikrobiote (promjene u raznolikosti mikroorganizama),
- b) količinu nestimulisane pljuvačke,
- c) biohemijske (pH vrijednost) osobine pljuvačke.

Sekundarni ciljevi su:

1. Ispitati uticaj astme (alergijska, nealergijska) i antiastmatičke terapije (vrsta, doza i dužina trajanja) tj. uticaj IKS kao stalne odnosno kao povremene terapije. Pratiće se doza stalne antiastmatičke terapije (IKS ili IKS+ LABA) u zadnjih šest mjeseci (kod pacijenata koji primaju stalnu terapiju) i doza bronhodilatatora (LABA ali SABA) u zadnjem mjesecu (kod svih pacijenata) na zdravlje usne duplje, odnosno na kliničke indikatore oralnog zdravlja (kep/KEP, kip-KIP indekse, gingivalni indeks (mjereno po Loe- Silnessovi metodi) i OHI-S indeks i prisustvo erozija praćeno po sistemu BEWE).
2. Ispitati uticaj kontrole astme (ACT anketa, Prilog 2) i dijetetsko-higijenskog režima (anketa je priložena kao Prilog 4) na zdravlje usne duplje, odnosno kliničke indikatore oralnog zdravlja (kep/KEP, kip-KIP indekse, gingivalni indeks (mjereno po Loe- Silnessovi metodi) i OHI-S indeks i prisustvo erozija praćeno po sistemu BEWE ).

Циљеви истраживања су одговарајући?      ДА      НЕ

#### IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

- Astma (alergijska, nealergijska) i antiastmatička terapija (vrsta, doze i trajanje) utiču na oralno zdravlje.
- Djeca sa astmom koja primaju stalno IKS, posebno kombinaciju terapije IKS+LABA, imaju više dentalnih erozija praćenih po sistemu BEWE i veći kep/ KEP i kip/KIP indeksi u poređenju sa djecom koja nemaju stalne terapije i djecom bez astme.
- Djeca sa astmom koja primaju stalno IKS, posebno kombinaciju terapije IKS+LABA, imaju slabije stanje gingivalnog (mjereno po Loe- Silnessovi metodi) i OHI-S indeksa u poređenju sa djecom koja nemaju stalne terapije i djecom bez astme.
- Djeca sa astmom, koja primaju stalno IKS, posebno kombinaciju terapije IKS+LABA, imaju manje izlučivanje pljuvačke, nižu pH vrijednost pljuvačke u poređenju sa djecom koja nemaju stalne terapije i djecom bez astme.
- Djeca sa astmom, koja primaju stalno IKS, posebno kombinaciju IKS+LABA imaju promijenjenu raznolikost oralne mikrobiote u poređenju sa djecom koja nemaju stalne terapije i djecom bez astme.
- Indikatori oralnog zdravlja (kep/KEP, kip/KIP indeksi, broj dentalnih erozija praćenih po sistemu BEWE, stanje gingivalnog indeksa (mjereno po Loe- Silnessovi metodi) i OHI-S indeks) su slabiji i raznolikost oralne mikrobiote je drugačija kod djece koja imaju slabije kontrolisanu astmu i lošiji dijetetsko - higijenski režim, u poređenju sa djecom koja imaju bolju kontrolu astme i bolji dijetetsko - higijenski režim.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?      ДА      НЕ

#### IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Rezultati istraživanja bi pomogli boljem razumijevanju povezanosti između astme, antiastmatičke terapije i oralnog zdravlja. Praćenjem parametara težine astme, antiastmatičke terapije i indikatora oralnog zdravlja, omogućilo bi se razjašnjenje uzajamne povezanosti. Saznanja dobijena u ovom istraživanju bi bila od kliničke važnosti za planiranje novih kliničkih smjernica, prije svega o timskoj saradnji dvije profesije, rezultati bi dokazali potrebu o



istovremenom početnom tretmanu pedijatra i stomatologa u primjeru liječenja djece sa astmom.

**Очекивани резултати представљају значајан научни допринос?** ДА НЕ

#### IV.7 План рада и временска динамика

Faza 1- трајаће око dvije godine, odnosno dok se ne pregleda predviđeni broj subjekata.

Pedijatrijski pregled djeteta sa astmom:

- a) anketiranje sa ACT anketom,
- b) kožno alergološko testiranje sa prick testovima (Lofarma, Milano, Italija),
- c) određivanje vrijednosti sveukupnih i specifičnih IgE (metodom ImmunoCap- Phadia, Inc., Uppsala, Švedska) u serumu,
- d) određivanje IgA, IgG i IgM u krvi,
- e) mjerenje funkcije pluća sa spirometrom Spiroscout (Ganshorn Medizin Electronic, Niederlauer, Njemačka),
- f) određivanje respiratorne hiperreaktivnosti provokacijskim testom metaholinom prema smjernicama ERS pomoću dozimetra Provojet (Ganshorn Medicin, Niederlauer, Njemačka),
- g) mjerenje azot- oksida u izdihanom vazduhu pomoću aparata FeNO+ (Medisoft, Sorrines, Belgija),
- h) bilježenje vrste i doze antiastmatičke terapije.

Faza 2- stomatološki pregledi će se obaviti odmah nakon pedijatrijskih pregleda. Faza će trajati oko dvije godine, odnosno dok se ne pregleda predviđeni broj subjekata. U okviru pregleda uzeće se uzorak pljuvačke i poslati na analizu u mikrobiološki laboratorij.

Stomatološki pregled (djece sa astmom i djece iz kontrolne grupe):

- a) anketiranje anketom o dijetetskom- higijenskom režimu i posjetama stomatologu,
- b) uzimanje uzorka pljuvačke, mjerenje količine u ml i mjerenje pH vrijednosti,
- c) ocjenjivanje keP/KEP indeksa,
- d) registracija erozija po sistemu BEWE,
- e) mjerenje OHI-S indeksa,
- f) mjerenje gingivalnog indeksa po Löe- Silnessovi metodi.

**План рада и временска динамика су одговарајући?** ДА НЕ

#### IV.8 Метод и узорак истраживања

Istraživanje će se izvesti kao studija presjeka. U istraživanju ćemo istovremeno sprovesti pedijatrijske i stomatološke preglede djece kod kojih je dijagnostikovana astma, kod pregleda će se uzimati uzorci za laboratorijska mjerenja. Podaci o pacijentima biće anonimni, u kartonima će biti obilježeni sa šifrom.

##### Pedijatrijski pregled

U istraživanje planiramo uključiti 100 djece i adolescenata, uzrasta 5-18 godina, koji se liječe u pulmološkoj ambulanti Klinike za pedijatriju, UKC Maribor. U istraživanje namjeravamo postepeno uključivati svu djecu koja će biti liječena u pulmološkoj ambulanti i koja će ispunjavati kriterije za uključivanje u istraživanje i da su pristali na učešće u istraživanju. Astma će biti dijagnostikovana i liječena prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (Global Initiative for Asthma – GINA) i European respiratory society (ERS).

Podaci će biti unešeni u prethodno napravljen pedijatrijski karton koji će sadržavati podatke o: kožno alergološkom testiranju i određivanju vrijednosti cjelokupnih i specifičnih IgE i



vrijednosti IgA, IgG i IgM u krvi sa napisanim alergenom koji uzrokuje alergiju; mjerenju plućne funkcije; utvrđivanju respiratorne hiperreaktivnosti; mjerenju azot oksida, o vrsti i dozi antiastmatičke terapije (Prilog 1).

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje, odnosno kriteriji za dijagnozu astme:

- na osnovu pozitivnog bronhodilatatornog testa (rast FEV1 $\geq$ 12% po aplikaciji salbutamola iz nebulizatora- 4 udisaja po 100 mcg) ili
- na osnovu visoko pozitivnog bronhoproprovokacijskog testa metaholinom (PD20<0,4 mg) ili
- na osnovu provokacijskog testa napora (pad FEV1 > 10%)

U istraživanje ćemo uključiti djecu sa svim oblicima astme (atopijska i neatopijska) ne gledajući na težinu bolesti. Zabilježićemo da li je astma dobro ili slabo kontrolisana i terapiju astme prema smjernicama GINA [122].

Kriterijumi za određivanje kontrole astme će biti ocjenjeni pomoću ACT ankete (Prilog 2):

- a) već od 25 tački je astma potpuno kontrolisana
- b) između 20 i 24 tačke je dobra kontrola astme
- c) manje od 20 tački je loša kontrola astme

Slabu kontrolu astme smatraćemo takođe ako je FV1 ili odnos FEV1/FVC<80% predviđenog u odnosu na starost.

Uključićemo djecu sa astmom ako je astma bila dijagnostikovana od 2011 godine, u alergološko-pulmološkoj ambulanti Klinike za pedijatriju UKC Maribor i ukoliko su bili liječeni prema prije navedenim metodama. Kao kontrolnu grupu pregledaćemo 50 djece slične starosti, bez astme, alergija, bolesti respiratornog sistema ili drugih hroničnih zapaljenskih bolesti. Svim subjektima sa astmom će se uraditi spirometrija, alergološki testovi, bronhoproprovokacijski test metaholinom i mjerenje azot- oksida u izdahnutom vazduhu (FeNO).

U ispitivanje se neće uključiti subjekti:

- koji imaju pored astme još kakvo drugo hronično respiratorno ili imunsko uslovljeno oboljenje (cistična fibroza, celiakija, hronično zapaljensko oboljenje crijeva, primarna ciliarna diskinezija, autoimunska oboljenja, primarne imunске nedostatke),
- sa globalnim razvojnim zaostankom, teškoćama s gutanjem i hroničnim aspiracijskim sindromom,
- s Diabetes mellitusom,
- s genetskim oboljenjima, kao što su: Papillon-Lefevre sindrom, neurofibromatoza, dentinogenesis i amelogenesis imperfecta itd.

Subjekti s alergijskim rinitisom ili atopijskim dermatitisom biće uključeni.

Subjekte ćemo podijeliti u grupe:

- po obliku astme: grupa subjekata sa alergijskom astmom i grupa subjekata sa nealergijskom astmom. U obje grupe će biti podgrupe:
  - subjekti sa stalnom antiastmatičkom terapijom odnosno bez stalne antiastmatičke terapije
  - kontrolna grupa (zdravi subjekti slične starosti)

Ocjena kontrole astme

biće urađena pomoću ankete »Asthma Control Test« (ACT). Subjekti stariji od 15 godina sami će ispunjavati anketu, mlađi od 15 godina pomoću roditelja.

Kožno alergološko testiranje i određivanje vrijednosti sveukupnih i specifičnih IgE i IgA, IgG i IgM u krvi

Kod svih subjekata će se uraditi kožno alergološko testiranje prick testovima (Lofarma, Milano, Italija) na najčešće inhalirane alergene: grinje kućnog praha, životinjsku dlaku, polen (lješnik, joha, breza, mješavina trava, mješavina korova) i mješavinu plijesni. Izmjeriće se vrijednost cjelokupnih specifičnih IgE u serumu i vrijednost specifičnih IgE u krvi metodom ImmunoCAP (Phadia, Inc., Uppsala, Švedska).

Mjerenje funkcije pluća

Funkcija pluća mjeriće se spirometrom Spiroscout (Ganshorn Medizin Electronic, Niederlauer,



Njemačka). Mjeriće se forsirani vitalni kapacitet (FVC) i volumen u prvoj sekundi forsiranog ekspirijuma (FEV1). Izračunaće se odnos FEV1/FVC tj. indeks Tiffenau (IT). Spirometrija će se izvesti u skladu sa zajedničkim smjernicama Europskog društva za respiratornu medicinu (European Respiratory Society -ERS) i Američkog društva za torakalnu medicinu (American Thoracic Society – ATS). Za izračun postotka predviđenih vrijednosti FEV1 u odnosu na starost, pol i visinu upotrijebiće se referentne vrijednosti koje preporučuje udruženje ATS.

#### Određivanje respiratorne hiperreaktivnosti

Respiratorna hiperreaktivnost određiće se bronhoprovokacijskim testiranjem metaholinom prema smjernicama ERS. Upotrijebiće se dozimetar Provojet (Ganshorn Medizin Electronic, Niederlauer, Njemačka). Provokacijski test metaholinom smatraće se kao pozitivan ako bude kumulativna doza metaholina (PD20) koja uzrokuje pad FEV1 za 20% (PD20) 0,4 mg ili manje.

#### Mjerenje azot-oksida

Subjektu će se izmjeriti udio azot- oksida u izdahnutom vazduhu (fraction of exhaled nitric oxide - FeNO). Povećan FeNO je posredni dokaz eozinofilnog zapaljenja u respiratornom sistemu. Mjerenja će se uraditi aparatom FeNO+ (Medisoft, Sorresnes, Belgija), prema preporukama ATS. Vrijednosti veće od 50 dijelova na milijardu (parts per billion – ppb) tj. veće od 35 ppb kod subjekata mlađih od 12 godina smatraće se kao povećane vrijednosti.

#### Vrsta i doza antiastmatičke terapije

Zabilježiće se doza stalne antiastmatičke terapije (IKS (budezonid, flutikazon propionat, flutikazon furoat) ili IKS+LABA (salmeterol, formoterol)) u zadnjih šest mjeseci prije uključivanja u istraživanje (kod pacijenata koji primaju stalnu terapiju) i doza bronhodilatatora (LABA ili SABA) u zadnjem mjesecu prije uključivanja u istraživanje.

#### Stomatološki pregled

Stomatološki pregled će se izvoditi u ambulanti Medicinskog fakulteta Maribor, pod vještačkim svjetlom i standardnim stomatološkim instrumentima (stomatološka sonda i ogledalce). Za kontrolnu grupu izabraćemo 50 zdrave djece iste starosti. Pomoću metode slučajnog izbora odabraće se jedna škola sa učenicima koji će biti slične starosti kao grupa djece sa astmom.

Prije početka istraživanja formiran je studijski karton (Prilog 3), uzorak, određene su mjere, standardi i indeksi koji će se primjenjivati. Planirano istraživanje za stomatološke preglede je zasnovano i dizajnirano prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije. Istraživanje će biti obavljeno od strane jednog istraživača, koji je prethodno kalibrisan i obučen za procjenu oralnog zdravlja djece (u specijalističkoj stomatološkoj ambulanti za dječiju i preventivnu stomatologiju). Uz stomatološke preglede će se sprovesti takođe i anketa (Prilog 4) koja sadrži pitanja koja se odnose na oralnu higijenu, ishranu, upotrebu preparata fluora, te o posjetama stomatologu. Podaci će se unositi u posebno formulisane stomatološke kartone, u skladu sa zahtjevima Svjetske zdravstvene organizacije. Karton obuhvata podatke vezane za ocjenjivanje kliničkih indikatora oralnog zdravlja, tj. kep/KEP indeksa, ocjenjivanje erozija po sistemu BEWE, ocjenjivanje OHI-S indeksa, mjerenje gingivalnog indeksa po Loe-Silnessovi metodi, količina nestimulisanе pljuvačke u mililitrima i pH vrijednost pljuvačke. Rendgenska snimanja se neće raditi.

#### Postupak uzimanja uzorka pljuvačke i analize pljuvačke

Uzorak pljuvačke uzeće se u istom vremenu (od 9 do 10 sati prije podne). Subjekt neće piti niti jesti niti prati zube najmanje dva sata prije uzimanja uzorka. Uzimanje uzorka je potpuno bezbolna procedura. Pljuvačka će se uzeti po nestimulisanom metodi, tako da subjekt zadrži izlučenu pljuvačku u ustima 3 minute i zatim ispljune svu pljuvačku u sterilnu posudu. Količina nestimulisanе izlučene pljuvačke izmjeriće se gravimetrijski u mililitrima [134]. Dio uzorka (cca. 2 ml) odvojiće se u sterilnu posudicu za mikrobiološko istraživanje tj. za analizu oralne mikrobiote, pomoću metode sekvenciranja nove generacije i poslati na analizu Nacionalnom laboratoriju za zdravlje, okolinu i hranu (NLZOH) Maribor. Iz preostalog dijela uzorka



izmjerićemo vrijednost pH pljuvačke (pomoću testne trake „SimplexHealth“ (SimplexHealth, Wollaston, Velika Britanija).

Метод и узорак су одговарајући? ДА НЕ

#### IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Sekvenciranje uzorka pljuvačke će raditi Nacionalni laboratorij za zdravlje, okolje i hranu, Prvomajska ulica 1, Maribor, na sekvenatoru Illumina NextSeq 2000.

Услови за експериментални рад су одговарајући? ДА НЕ

#### IV.10 Методе обраде података

Statističku analizu napravićemo pomoću programa IBM SPSS 26.0 (IBM Inc., Chicago, IL, ZDA). Prvo će se uraditi deskriptivna statistika (srednja vrijednost, standardna devijacija, standardna greška i varijansa). Da bi se ocijenilo da li je raspodjela uzorka normalna ili ne, uradiće se Kolmogorov-Smirnov test. Da bi se analizirala povezanost između astme (odnosno podgrupama astme) i kvalitativnih (atributivnih) varijabli upotrijebiće se Hi-kvadrat odnosno Fisherov test tačne vjerovatnoće. Za analizu povezanosti između astme (odnosno podgrupama astme) i kvantitativnih (numeričkih) varijabli (OHI-S indeks, gingivalni indeks mjeren po Löe-Silnessovi metodi, ocjenjivanje erozija po sistemu BEWE, keP/KEP indeks, količina pljuvačke u mililitrima) biće upotrijebljen ili ANOVA test ili Mann-Whitneyev test (zavisno od normalnosti raspodjele). Za analizu uticaja doze antiastmatičke terapije i kontrole astme (ACT anketa) na indikatore oralnog zdravlja koji imaju numeričke varijable, upotrijebiće se Spearmanov koeficijent korelacije ranga. Statističku analizu nadogradićemo još sa multivarijatno linearnom regresijom, gdje ćemo uzeti u obzir moguće interferirajuće varijable kao što su: pol i starost. Za statističku značajnost smatraćemo p vrijednosti manje od 0.05.

Sekvenciranje i komparativnu analizu mikrobiote će izvesti spoljni saradnik (Katedra za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Mariboru).

Предложене методе су одговарајући? ДА НЕ

#### V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	ДА	НЕ
Тема је подобна	ДА	НЕ

Образложење (до 500 карактера):

Na osnovu detaljne analize prijave teme doktorske disertacije, te biografije kandidata Boris Egića, doktora dentalne medicine, specijalista dječije i preventivne stomatologije, donosi se zaključak da kandidat ispunjava, Zakonom o visokom obrazovanju i Statutom Univerziteta u Banja Luci, neophodne uslove za prijavu i izradu doktorske disertacije.

Kandidat je pokazao sposobnost da na jasan način definiše i obrazloži problematiku, ciljeve i



hipoteze istraživanja, čime se stiče jasna slika da Boris Egić, dr.dent.med., vlade metodologijom naučno-istraživačkog rada. Predložena tema istraživanja do sada nije obrađivana na način koji je detaljno opisan i metodologiji rada.

Mentor doktorske disertacije, dr. Vojko Berce, dr.med., spec. pedijatrije, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Mariboru, takođe ispunjava uslove za mentorstvo.

Komentor doktorske disertacije, dr. Olivera Dolić, dr. stomatologije, spec. dječije i preventivne stomatologije, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci, takođe ispunjava uslove za komentorstvo.

Komisija upućuje pozitivnu ocjenu Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta u Banja Luci, uz prijedlog da se predložena tema prihvati, te odobri izrada doktorske disertacije kandidatu Borisu Egiću, pod temom "Uticaj astme i antiastmatičke terapije na oralno zdravlje".

Датум: 14.02.2023

dr. Jernej DOLINŠEK dr. med.  
specijalist pedijatrije

Vanredni prof. dr Jernej Dolinšek, Medicinski  
fakultet Univerziteta u Mariboru

Predsjednik komisije

Vanredni prof. dr Slava Sukara, Medicinski  
fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Član 1

Prof. dr Marija Obradović  
specijalista preventivne  
dječije stomatologije

Vanredni prof. dr Marija Obradović, Medicinski  
fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Član 2