



| | | |
|-----------|--------------------------------|--------|
| Примљено: | 9.7.2019. ^{Образац-3} | |
| Орг. јед. | Број | Прилог |
| | 18/4.40 | 1/19 |

ИЗВЈЕШТАЈ о оцјени урађене докторске дисертације

І ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на сједници одржаној 19.06.2019. године, донијело је одлуку број: 18/3.451/2019 о именовану Комисије за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације мр сц. Саше Марин под називом „Утицај хијалуронске киселине на зарастање постекстракционих рана код особа обољелих од *diabetes mellitusa* тип 2”.

Именована је комисија у следећем саставу:

1. Предсједник:
Проф. др Зоран Татић
Звање: ванредни професор
Ужа научна област: Орална хирургија
Институција: Медицински факултет, Војномедицинска академија,
Универзитет одбране Београд
2. Члан:
Проф. др Славољуб Томић
Звање: ванредни професор
Ужа научна област: Орална хирургија
Институција: Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву
3. Члан:
Доц. др Огњенка Јанковић
Звање: доцент
Ужа научна област: Болести зуба
Институција: Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци

Након детаљног прегледа урађене докторске дисертације кандидата мр сц. Саше Марин чланови Комисије подносе Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци следећи извјештај:

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Саша (Здравко) Марин

Рођен 14.05.1980. године у Розенхајму (Rosenheim), Њемачка. Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет, Студијски програм стоматологија, кандидат је завршио 24.05.2006. године са просјечном оцјеном 9,24 као "студент генерације", те стекао звање доктора стоматологије.

Добитник је стипендије "Михајло Пупин" за најбоље студенте 2002. године, њемачке стипендије "DAAD" 2009. године и швајцарске стипендије "ТГГ" 2017. године.

Послиједипломски студиј Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци је завршио са просјечном оцјеном 10,00. Магистарски рад под називом "Испитивање учесталости и врсте оралнохируршких обољења становништва Бања Луке на основу ортопантомограма" је одбранио 30.06.2011. године, и тиме стекао звање магистра стоматолошких наука.

У звање асистента на Катерди за оралну хирургију Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци је изабран 2008.године, а у звање вишег асистента 2011.године и 2017. године (реизбор).

Специјалистички испит из оралне хирургије је положио 17.05.2013. године и тиме стекао звање специјалисте оралне хирургије.

Усавршавао се на Универзитету у Дебрецину и Универзитету у Грацу.

Учествовао је на бројним научним и стручним акуповима и аутор је неколико научних радова у часописима са импакт фактором.

III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов докторске дисертације мр сц. Саше Марин је „Утицај хијалуронске киселине на зарастање постекстракционих рана код особа обољелих од *diabetes mellitusa* тип 2” .

Тема докторске дисертације је прихваћена од стране Наставно-научног вијећа Медицинског факултета, Универзитета у Бањој Луци одлуком број: 18/3.204/2014 од 01.04.2014. године. Сенат Универзитета у Бањој Луци одлуком број: 02/04-3.1445-28/14 од 24.04.2014. године дао је сагласност на Извјештај о оцјени услова и подобности теме за израду докторске дисертације на Медицинском факултету у Бањој Луци кандидата мр сц. Саше Марин под називом „Утицај хијалуронске киселине на зарастање постекстракционих рана код особа обољелих од *diabetes mellitusa* тип 2". Такође, Сенат Универзитета у Бањој Луци одлуком број: 02/04-3.649-65/19 од 28.03.2019. године дао је сагласност о продужењу рока одбране урађене докторске дисертације.

Садржај докторске дисертације је изложен у сљедећим поглављима:

- 1) Увод (стр. 1-27),
- 2) Хипотеза (стр. 28),
- 3) Циљеви истраживања (стр. 29),
- 4) Материјал и методе рада (стр. 30-40),

- 5) Резултати истраживања (стр. 41-78),
- 6) Дискусија (стр. 79-93),
- 7) Закључак (стр. 94) и
- 8) Литература (стр.95-110).

Докторска дисертација је написана латиничним писмом, фонтом *Times New Roman*, величина 12. Дисертација је написана на укупно 110 страница, формата А4. На почетку дисертације налази се 10 страна које нису нумерисане, а односе се на наслов дисертације, резиме (на српском и на енглеском језику), захвалницу и на садржај докторске дисертације. Дисертација садржи 74 табеле и 7 слика. Укупан фонд кориштене литературе чини 168 литерарна извора.

У **првој цјелини** (стр.1-27) истакнут је разлог због којег је ово истраживање спроведено и наглашени су ризици и компликације који се могу јавити код пацијената са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 у току зарастања рана након екстракције зуба.

Представљен је предмет истраживања и истакнут је значај у пажљивом приступу и раду са пацијентима са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2, као и методе евалуације зарастања рана ради смањења учесталости могућих компликација.

У овој цјелини су образложене опште особине *diabetes mellitusa* и промјене у усној дупљи које се јављају код пацијената са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2. Детаљно је описан механизам зарастања рана и поремећаји који доводе до одложеног зарастања код ових пацијената ризика. Такође, описане су особине хијалуронске киселине и значај њеног високомолекурног и нискомолекуларног облика који има у организму. Истакнута је употреба препарата хијалуронске киселине у медицини и денталној медицини, са акцентом на примјену у оралној хирургији. У оквиру овог поглавља описане су најчешће методе евалуације зарастања рана након екстракције зуба помоћу дигиталне фотографије и мјерење степена зарастања помоћу математичких формула. Наведени су и параметри који се користе за клиничку евалуацију зарастања рана као и употреба скале за одређивање интензитета бола након екстракције зуба.

У **другој цјелини** (стр.28) представљена је хипотеза спроведеног истраживања која указује да хијалуронска киселина поспјешује зарастање постекстракционих рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2, позитивно утиче на брзину формирања коагулума, смањује постекстракциони бол и спречава инфекцију постекстракционе ране.

Циљеви истраживања су дати у **трећој цјелини** (стр.29). Циљеви истраживања су прецизно постављени како би се испитао утицај хијалуронске киселине на постекстракционо зарастање рана, постекстракционо крварење и постекстракциони бол, као и утицај примјене антибиотика на зарастање рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.

У **четвртој цјелини** (стр.30-40) представљена је основна методологија истраживања. У оквиру овог дијела детаљно је описан начин рада са испитаницима, подјела испитаника према групама и методе евалуације степена епителизације ране, клиничког зарастања на основу параметара, мјерење постекстракционе хемостазе и интензитета постекстракционог бола.

Резултати истраживања и тестирање хипотезе чине садржај **пете цјелине** (стр. 41-78). У оквиру овог дијела дисертације, систематично су приказани резултати по испитиваним параметрима зарастања и времену истраживања. Детаљно су приказани резултати који приказују промјене површина постекстракционих рана, процентуално зарастање рана у одређеном временском периоду, забиљежено вријеме постигнуте хемостазе, вриједности интензитета бола према скали бола, као

и описне оцјене клиничког зарастања постекстракционих рана између група испитаника.

Шеста цјелина у овој докторској дисертацији (стр.79-93) представљена је дискусијом добијених резултата истраживања. Резултати истраживања су поређени са сличним истраживањима у овој научној области. Образложен је значај овог рада у области оралне хирургије и истакнут је значај примјене хијалуронске киселине код пацијената код којих се очекује отежано зарастање рана након екстракције зуба. У **седмој цјелини** (стр. 94) ове дисертације кандидат је на јасан и систематичан начин представио синтезу сазнања и научних чињеница изнесених у оквиру дисертације, добијених на основу резултата истраживања и тестирања хипотезе. Истакнута је улога хијалуронске киселине у постекстракционом зарастању код пацијената са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 .

У **осмој цјелини** (стр.95-110) ове дисертације наведен је списак кориштене литературе у оквиру спроведеног истраживања, а у оквиру израде ове дисертације.

IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

IV 1. Разлог због којег је истраживање предузето, проблем, предмет, циљеви и хипотеза истраживања

У оквиру увода и прегледа литературе јасно су описани основни појмови о *diabetes mellitusu* тип 2, значају регулисаности основне болести и стоматолошким проблемима са којима се сусрећу ови пацијенти. Описан је механизам настанка компликација приликом зарастања постекстракционих рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2, што представља **проблем** овог **истраживања**. С обзиром на могуће компликације код пацијената овог типа ризика и све обимнију примјену аналгетика и антибиотика након оралнохируршких интервенција, неопходно је трагати за средствима који би побољшали зарастање рана у оралној хирургији и смањили употребу других лијекова, што представља и **разлог** због којег је истраживање предузето.

Основни циљ истраживања је био:

Испитати утицај хијалуронске киселине на постекстракционо зарастање рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.

Ближи циљеви су били:

1. Испитати утицај хијалуронске киселине на епителизацију постекстракционих рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.
2. Испитати утицај хијалуронске киселине на постекстракционо крварење код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.
3. Испитати утицај хијалуронске киселине на интензитет постекстракционог бола код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.
4. Испитати учесталост продуженог постекстракционог крварења, интензитет постекстракционог бола и зарастање постекстракционих рана код пацијената са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.
5. Испитати значај антибиотика уз примјену хијалуронске киселине на постекстракционо зарастање код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.

На основу проблема, предмета и циљева истраживања, као и резултата претходних сличних истраживања, постављена је **хипотеза истраживања** која гласи:

Хијалуронска киселина поспјешује зарастање постекстракционих рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2, позитивно утиче на брзину формирања коагулума, смањење постекстракционог бола и спречава инфекцију

постекстракционе ране.

IV 2. Преглед претходних истраживања

Преглед релевантне литературе даје ширу слику теме докторске дисертације. У уводном дијелу докторске дисертације наглашено је постојање микроваскуларних и макроваскуларних промјена које настају код особа са нерегулисаним *diabetes mellitusom* тип 2. Настале промјене доводе до задебљавања зидова крвних судова и њихове смањене еластичности, што утиче на смањену могућност вазоконстрикције крвних судова [1,2]. Код ових пацијената нарушена је фагоцитна способност неутрофила и моноцита чиме је угрожена инфламаторна фаза зарастања рана [3]. Пролиферативна фаза зарастања ране је нарушена смањеном концентрацијом фактора раста, нарушеном функцијом фибробалста и поремећајем ангиогенезе [4-6]. Гореописане промјене, као и доказано смањено лучење пљувачке, доводе до многих обољења у усној дупљи и компромитованог зарастања рана [7].

У оквиру уводног дијела описана је улога високомолекуларне и нискомолекуларне хијалуронске киселине у организму. Концентрација хијалуронске киселине је ниска у неоштећеним ткивима, али се значајно повећава након повреде ткива [8,9]. Истраживања су показала да је код особа са нерегулисаним *diabetes mellitusom* повећана концентрација хијалуронске киселине, али је њена улога у зарастању рана смањена, јер је код ових пацијената компромитовано стварање малих фрагмената хијалуронске киселине. Поменута компромитованост доводи до продуженог зарастања рана и претварања акутних у хроничне ране [9,10].

Због својих механичких и хемијских особина, хијалуронска киселина је нашла своју примјену у офталмологији, реуматологији и дерматологији [11-13].

Осим у општој медицини, позната је примјена хијалуронске киселине и у денталној медицини. Препарати хијалуронске киселине се примјењују како у базичној, тако и у хируршкој пародонтолошкој терапији [14-15].

У циљу побољшавања постоперативног периода након оралнохируршке интервенције, истраживачи су приступили проналаску и испитивању препарата који би смањио прекомјерну употребу аналгетика и кортикостероидне терапије. Тако су *Yilmaz* и сарадници испитивали утицај хијалуронске киселине на појаву бола, тризмуса и отока након хируршке екстракције импактираних умњака. Резултати истраживања су показали аналгетски утицај хијалуронске киселине у испитиваној групи у односу на контролну групу, а аутори су указали на значај употребе ових препрата у циљу смањења кориштења аналгетских лијекова [16]. Сличну студију су спровели *Koray* и сарадници након екстракције импактираних умњака, али су упоређивали препарат хијалуронске киселине са бензидамин-хидрохлоридним спрејем. За разлику од претходне студије није уочена статистички значајна разлика када су се поредили резултати скале бола, иако је уочено смањење отока и мања појава тризмуса у групу у којој је кориштен препарат хијалуронске киселине [17].

Аналгетски утицај хијалуронске киселине испитиван је и код пацијената којима се појавио алвеолитис након екстракције зуба. *Vayoumi* и сарадници нису пронашли статистичку значајну разлику између испитиваних група када су мјерили интензитет бола, као ни повећану учесталост алвеолитиса код пацијената којима није апликован препарат хијалуронске киселине. Пацијенти су били подијељени у три групе. Једној групи је апликован препарат хијалуронске киселине са "Gelfoam" спужвом, другој групи је апликована само "Gelfoam" у постекстракциону алвеолу а трећој групи су постекстракционе ране зарастале природним путем [18].

Dubovina и сарадници су добили другачије резултате у истраживању које су спровели. Смањен интензитет бола је забиљежен у групама пацијената са алвеолитисом, којима је апликован препарат хијалуронске киселине или у комбинацији са аминикапронском киселином у односу на групу у коју је

апликован "Alvogyl" [19].

Истраживање *Al Bayatija* и сарадника на пацовима, којима је вјештачким путем индукован *diabetes mellitus*, показује побољшано зарастање рана након апликације хијалуронске киселине. Добијени хистолошки резултати указују на повећање броја макрофага, фибробласта, знаке регенерације колагена, као и побољшање епителизације [20].

Испитујући зарастање рана у оралној хирургији *Galli* и сарадници су спровели истраживање о утицају 0,8% хијалуронске киселине на инцизионе ране настале у току оралнохируршких захвата. Након анализе резултата према кориштеним параметрима, дошло се до закључка да хијалуронска киселина нема утицај на зарастање инцизионих рана [21].

Студија коју су спровели *Gocmen* и сарадници је имала један од циљева да испита утицај хијалуронске киселине на постекстракционо крварење након екстракције умњака. Дизајн студије је био такав да је учествовало четрдесет пацијената, од којих је двадесет пацијената чинило контролну групу, а двадесет пацијената испитивану групу. У групи у којој је апликована хијалуронска киселина уочено је продужено постекстракционо крварење [22].

У истраживањима је често наглашена улога хијалуронске киселине као носача коштаних замјеника. Уношење коштаних замјеника у облику гранула на оперативном мјесту често је отежано и долази до расипања материјала. Због својих физичких особина хијалуронска киселина се показала као добар носач ове врсте материјала, чиме је превазиђен проблем задржавања коштаних замјеника на одређеном мјесту. Осим тога овај начин комбинације хијалуронске киселине комбинује позитивна својства хијалуронске киселине на мека ткива и коштаних замјеника на коштана ткива. Због горенаведених својстава кориштење хијалуронске киселине и коштаних замјеника је нашло своју примјену у имплантологији, посебно у одизању пода максиларног синуса и терапији периимплантитиса [23-25].

Литература цитирана у IV 2.

- [1] Nickerson HD, Dutta S. Diabetic complications: current challenges and opportunities. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5(4):375-9.
- [2] Ali A, Iqbal F, Taj A, Iqbal Z, Amin MJ, Iqbal QZ. Prevalence of microvascular complications in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Pak J Med Sci* 2013;29(4):899-902.
- [3] Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. *PLoS One*. 2011;6(8): e23366.
- [4] Desta T, Li J, Chino T, Graves DT. Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds. *J Dent Res* 2010;89(6):609-14.
- [5] Siqueira MF, Li J, Chehab L, Desta T, Chino T, Krothpali N. Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF- α dysregulation and associated with enhanced activation of forkhead box O1 (FOXO1). *Diabetologia* 2010;53(2): 378-388.
- [6] Seitz O, Schürmann C, Hermes N, Müller E, Pfeilschifter J, Frank S et al. Wound healing in mice with high-fat diet- or ob gene-induced diabetes-obesity syndromes: a comparative study. *Exp Diabetes Res* 2010;2010:476969.
- [7] Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, Al-Sudairy S. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2011;11(2):179-86.
- [8] Tian X, Azpurua J, Hine C, Vaidya A, Myakishev-Rempel M, Ablaeva J, et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature* 2013;499:346-9.
- [9] Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound*

Repair Regen 2014;22(5):579-93.

[10] Yevdokimova NY, Podpryatov SE. Hyaluronic acid production and CD44 expression in cultured dermal fibroblasts of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus with and without chronic ulcers on the lower extremity. Wound Repair Regen 2005;13:181-8.

[11] Saranraj P, Naidu MA. Hyaluronic Acid Production and its Applications - A Review. International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives 2013;4(5):853-9.

[12] Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage 2016;24(12):2022-41.

[13] Reed MJ, Damodarasamy M, Chan CK, Johnson MN, Wight TN, Vernon RB. Cleavage of hyaluronan is impaired in aged dermal wounds. Matrix Biol 2013;32:45-51.

[14] Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE, Klinge B, Gotfredsen K, Stavropoulos A. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. J Clin Periodontol 2015;42(3):236-46.

[15] Sahayata VN, Bhavsar NV, Brahmabhatt NA. An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel®) in the treatment of gingivitis: a clinical & microbiological study. Oral Health Dent Manag 2014;13(3):779-85.

[16] Yilmaz N, Demirtas N, Kazancioglu HO, Bayer S, Acar AH, Mihmanli A. The efficacy of hyaluronic acid in postextraction sockets of impacted third molars: A pilot study. Niger J Clin Pract 2017;20(12):1626-31.

[17] Koray M, Ofluoglu D, Onal EA, Ozgul M, Ersev H, Yaltirik M, Tanyeri H. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. Int J Oral Maxillofac Surg 2014;43(11):1399-403.

[18] Bayoumi AM, Jan A, Al-Amoudi W, Shakir M. The Effects of Using Hyaluronic Acid on the Extraction Sockets. International Journal of Dentistry and Oral Health 2015;2(1):1-5.

[19] Dubovina D, Mihalović B, Bukumirić Z, Vlahović Z, Miladinović M, Miković N et al. The use of hyaluronic and aminocaproic acid in the treatment of alveolar osteitis. Vojnosanit Pregl 2016;73(11):1010-5.

[20] Al-Bayaty F, Abdulla M, Abu-Hassan I, Masud M. Wound healing potential by hyaluronate gel in streptozotocin-induced diabetic rats. Scientific research and essays 2010;5(18):2756-60.

[21] Galli F, Zuffetti F, Capelli M, Fumagalli L, Parenti A, Testori T et al. Hyaluronic acid to improve healing of surgical incisions in the oral cavity: a pilot multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. Eur J Oral Implantol. 2008;1(3):199-206.

[22] Gocmen G, Aktop S, Tüzüner B, Goker B, Yarat A. Effects of hyaluronic acid on bleeding following third molar extraction. J Appl Oral Sci. 2017; 25(2):211-216.

[23] Chang YL, Lo YJ, Feng SW, Huang YC, Tsai HY, Lin CT. Improvements Using Hyaluronic Acid and Hydroxyapatite/Beta-Tricalcium Phosphate in Combination: An Animal Study. Biomed Res Int. 2016;2016:8301624.

[24] Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. Int J Med Sci 2009;6(2):65-71.

[25] Schwatz Z, Goldstein M, Raviv E, Hirsch A, Ranly DM, Boyan BD. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. Clin Oral Implants Res 2007;18(2): 204-211.

IV 3. Допринос тезе у ријешавању изучаваног предмета истраживања

Пацијенти са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 и даље представљају пацијенте ризика у оралнохируршкој пракси. Због могућих постоперативних

компликација, као што су отежано зарастање рана и продужено крварење, успоравање постоперативног рехабилитационог периода утиче на квалитет живота. Испитивање утицаја хијалуронске киселине на зарастања постекстракционих рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 пружа јаснију слику о промјенама у епителизацији постекстракционих рана, побољшавању испитиваних клиничких параметра зарастања рана, утицају на постекстракциону хемостазу и могућем смањењу кориштења антибиотске терапије. Резултати мр сц. Саше Марин добијени у овој докторској дисертацији доприносе и охрабрују да се наставе истраживања о утицају хијалуронске киселине у области оралне хирургије на зарастање рана након хируршких интервенција већег обима, као и могућност примјене комбинације хијалуронске киселине са другим материјалима који имају позитиван утицај на зарастање рана.

IV 4. Научни и прагматични допринос дисертације

До сада није публикован рад који се бави испитивањем утицаја хијалуронске киселине на зарастање постекстракционих рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 помоћу различитих скала, математичких формула и дефинисаних клиничких параметара. По први пут је кориштен Autocad програм у мјерењу степена епителизације постекстракционе ране. С овим је дат значајан *научни допринос дисертације* у истраживању као и у ширењу знања о позитивним особинама хијалуронске киселине у оралној хирургији, могућношћу примјене код пацијената ризика, а приказани су и нови начини евалуације постекстракционих рана. *Прагматични допринос дисертације* подразумева и стицање проблема отежаног зарастања рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 и превазилажење истих кориштењем хијалуронске киселине у свакодневној оралнохируршкој пракси приликом рада са пацијентима код којих се очекују компликације у току зарастања рана. Истакнута је једноставност кориштења овог материјала и могућност смањења употребе антибиотске терапије, у циљу смањења растуће резистенције бактерија.

V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

V 1. Материјал и критеријуми

Материјал и методе рада који су коришћене у овој дисертацији су усклађене са постављеним циљевима и приказане су на једанаест страница. Кориштени материјал и метод истраживања омогућили су увид у посматрану проблематику и пружиле одговор на научни проблем, односно предмет истраживања. Истраживање је обухватило пацијенте са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2, а у току истраживања је екстраховано сто и двадесет зуба. Критеријум за избор пацијената је подразумевао да пацијенти имају дијагностикован *diabetes mellitus* тип 2 и вриједност HbA1c већу од 8% дуже од 6 мјесеци, као и да имају индикован зуб за екстракцију, сагласност специјалисте интерне медицине-ендокринолога за извођење екстракције зуба у локалној анестезији, да су старији од 18 година и да имају регулисану вриједност глукозе прије екстракције зуба (мање од 11,1 mmol/l).

У истраживању нису учествовали пацијенти који имају опште или локалне контраиндикације за примјену локалног анестетичког раствора 3% мепивакаина, који имају тешке компликације основне болести као што су акутни коронарни синдром или мождани удар шест мјесеци прије планиране екстракције зуба, који користе антибиотску терапију, или су користили антибиотску терапију петнаест

дана прије планиране екстракције зуба, који су преосјетљиви на бета-лактамске антибиотике, који су под кортикостероидном терапијом, који имају неке од поремећаја коагулацијског механизма или крварења, који користе дуванске препрате.

Формиране су четири испитиване групе. Екстракције су обављене у локалној анестезији при чему је кориштен анестетик 3% мепивакаин-хидрохлорид. У истраживању је кориштена 0,8% хијалуронска киселина која је апликована у постекстракционе алвеоле. У временском периоду истраживања мјерена је епителизација постекстракционе ране, вријеме постекстракционе хемостазе, интензитет бола и праћени су параметри клиничког зарастања рана након екстракције зуба.

V 2. Кратак увид у метод истраживања

У овом истраживању формиране су четири групе. Групе су формиране тако да је прва група обухватила тридесет постекстракционих алвеола здравих пацијената и које су зарастале без апликоване хијалуронске киселине, друга група је обухватила тридесет постекстракционих алвеола пацијената који имају лоше регулисан *diabetes mellitus* тип 2 и које зарастају без апликоване хијалуронске киселине, трећа група је обухватила тридесет постекстракционих алвеола пацијената који имају лоше регулисан *diabetes mellitus* тип 2 у које је апликовано 0,2 милилитра 0,8% хијалуронске киселине, четврта група је обухватила тридесет постекстракционих алвеола пацијената који имају лоше регулисан *diabetes mellitus* тип 2 у које је апликовано 0,2 милилитра 0,8% хијалуронске киселине и који су користили антибиотик амоксицилин од 500 милиграма.

За мјерење површина постекстракционих рана кориштен је дигитални фото-апарат, мјерач са милиметарском подјелом и програм Autocad 2017 (computer-aided-drafting (CAD) programme package (Autodesk, Mill Valley, California, United States)). Површине постекстракционих рана су мјерене првог, петог, десетог, петнаестог, двадесетог и двадесет и петог дана. Промјене у површинама постекстракционих рана током периода истраживања су изражене и у процентима, тако што је као почетна вриједност узета површина на дан екстракције зуба, а у току сваког наредног мјерења степен епителизације је израчунат помоћу математичке формуле и рангиран по модификованој *Bates-Jensen* скали епителизације ране. Забиљежене су промјене како у временским периодима, тако и дневне промјене површина постекстракционих рана.

Вријеме заустављања крварења је мјерено тако што је почетак мјерења био моменат екстракције зуба из алвеоле, док је крај мјерења забиљежен онда када крв више није прелазила рубове постекстракционе алвеоле.

За испитивање интензитета бола је кориштена визуелно аналогна скала. Вриједности интензитета бола су праћени 24, 48 и 72 сата након екстракције зуба.

За евалуацију клиничког зарастања постекстракционих рана је кориштена је скала зарастања, а посматрани су сљедећи параметри: изглед околног ткива постекстракционе ране, присуство или одсуство коагулума, испуњеност алвеоле коагулумом и пролиферативним гранулационим ткивом. На основу параметара, клиничко зарастање постекстракционих алвеола је категорисано као одлично (без знакова инфламације околног ткива постекстракционе ране, потпуна испуњеност алвеоле коагулумом и пролиферативним гранулационим ткивом), добро (минимална инфламација меког ткива ране или је тешко уочљива, присуство коагулума, двије трећине или потпуна испуњеност алвеоле коагулумом и пролиферативним гранулационим ткивом), задовољавајуће (умјерена или веома изражена инфламација околног ткива постекстракционе ране, присуство коагулума - испуњеност пола до

двје трећине алвеоле коагулумом и пролиферативним гранулационим ткивом) и лоше зарастање (умјерена или веома изражена инфламација околног ткива ране, присуство распадајућег коагулума или без присуства коагулума, присуство експониране кости, недовољно пролиферативног гранулационог ткива).

У односу на план истраживања који је представљен у пријави ове докторске дисертације промјена предствља увођење мјерења површина постекстракционих рана помоћу AutoCad програма. Овај програм се показао као прецизнија метода у односу на стандарну методу помоћу милиметарског папира. Додатни параметри клиничког зарастања рана и скале, као и кориштење поменутог програма, проширују истраживање и дају јаснију слику о организацији коагулума и постекстракционом зарастању.

Сви испитивани параметри пружају довољно елемената који чине ово истраживање квалитетним.

Статистичка обрада података је била адекватна. Резултати су приказани табеларно. Квантитативни подаци су приказани помоћу показатеља дескриптивне статистике. За упоређивање разлика у учесталости наведених квалитативних обиљежја према испитиваној групи кориштен је *Pearsonov* χ^2 тест контингенције. Нормалност расподјеле код посматраних обиљежја је тестирана *Kolmogorov-Smirnovim* тестом нормалности. За упоређивање средњих вриједности кориштен је *Kruskal Wallis* тест за више независних узорака, до су за упоређивање средњих вриједности кориштени *Studentov t* тест и *Mann-Whitney* тест. За упоређивање средњих вриједности у различитим временски периодима кориштен је *Wilcoxonov W* тест. За статистичку анализу, те табеларне и графичке приказе резултата кориштен је слиједећи софтвер: *IBM SPSS Statistics 21.0; MS Office Word 2016 i MS Office Excel 2016*.

Анализирајући обрађени материјал, описане методе и материјал истраживања, а имајући у виду досадашња искуства и достигнућа у овој области комисија констатује да су примјењене методе адекватне, а испитивани параметри довољно обрађени и објективно тумачени.

VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

VI 1. Резултати истраживања

Добијени резултати ове докторске дисертације приказани су на тридесет и осам страница, а анализирани су кроз дискусију на петнаест страница. Резултати испитивања утицаја хијалуронске киселине на епителизацију постекстракционе ране код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 су представљени како кроз промјене у површинама постекстракционих алвеола у току временског периода истраживања, тако и кроз промјене процентуалног зарастања. Резултати су показали да хијалуронска киселина поспјешује постекстракционо зарастање, посебно у периоду од првог до петог дана након апликације ($p < 0.001$), док је њен утицај смањен у осталим мјерењима. Кандидат је логички и јасно продискутовао добијене резултате, те их упоредио са сличним истраживањима која су рађена до данас, наводећи да један од разлога добијених резултата може бити кратак полуживот хијалуронске киселине у ткиву, чиме се објашњава њена изразита улога у периоду након апликације.

Резултати утицаја хијалуронске киселине на постекстракционо крварење показују да се хемостаза након екстракције зуба најчешће постиже до петог минута периоду уколико је апликована хијалуронска киселина (90,00%), док је најчешће постигнута хемостаза у групи гдје није апликована хијалуронска киселина до десетог минута

(56,67%). Кандидат је указао на различитост резултата у досадашњој литератури и напоменуо да овај параметар зависи од више фактора због комплексног механизма коагулационих процеса. Наведено је да хијалуронска киселина у овом истраживању има механички ефекат на зидове алвеола, доводећи до брже постекстракционе хемостазе.

Утицај хијалуронске киселине на интензитет постекстракционог бола није пронађен у овом истраживању. Упоредивши добијене резултате између испитиваних група није пронађена статистички значајна разлика након 24 сата ($p = 0,480$), 48 сати ($p = 0,125$) и 72 сата ($p = 0,148$). У дискусији су наведени резултати који су добијени у досадашњим истраживањима и истакнута је различитост у закључцима када је ријеч о утицају хијалуронске киселине на интензитет бола.

У односу на параметре клиничког зарастања рана према кориштеној скали, није пронађена статистички значајна разлика петог дана након екстракције зуба, иако су добијени бољи резултати у групи у којој је апликована хијалуронска киселина. Статистички значајне разлике су пронађене десетог и петнаестог дана истраживања али оне се већ смањују двадесетог дана. Посљедњег дана истраживања према описним оцјенама већина алвеола је имала добро зарастање. Учесталост доброг зарастања у групи без хијалуронске киселине је 63,33% док је у групи у којој је апликована хијалуронска киселина учесталост износила 76,67%. Кандидат је у дискусији навео различите резултате истраживања, напомињући да су истраживања већином спороведена међу здравим пацијентима.

У резултатима је такође истакнут и утицај основне болести на постекстракционо крварење. Тако је најчешће постигнута хемостаза код здравих пацијената постигнута до петог минута (53,33%), док је у испитиваној групи најчешће постигнута хемостаза била до десетог минута (56,77%). У дискусији су анализирани могући разлози добијених резултата, који указују на оштећење ендотела код пацијената са лоше регулисаном *diabetes mellitusom* тип 2.

Значајне разлике у интензитету бола између група овдје нису пронађене.

Наведене су бројне студије које потврђују отежано зарастање рана код пацијената са *diabetes mellitusom*. Анализирајући резултате евалуације клиничког зарастања рана, кандидат наводи да су резултати петог дана истраживања у сагласности са актуелним резултатима истраживања. Упоредивши резултате двадесет и петог дана са резултатима петог дана уочава се успорено зарастање код пацијената са *diabetes mellitusom*, али након три седмице нема статистички значајне разлике између група ($p = 0.083$).

Нису пронађене статистички значајне разлике приликом испитивања утицаја антибиотске терапије на интензитет бола и параметре клиничког зарастања између испитиваних група. Кандидат је у дискусији навео истраживања и препоруке које сугеришу примјену антибиотске терапије код пацијената ризика. Критички је приступљено све већој учесталости бактеријске резистенције на антибиотску терапију. Такође, указано је на повећану учесталост фаталних исхода као посљедице бактеријске резистенције.

На основу резултата истраживања, кандидат је извео сљедеће закључке:

- Хијалуронска киселина има позитиван утицај на зарастање постекстракционих рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.
- Апликација хијалуронске киселине у постекстракционо алвеолу доводи до благе компресије зидова алвеоле, хемостазе и скраћења времена постекстракционог крварења код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.
- Употреба хијалуронске киселине не доводи до смањења интензитета бола након екстракције зуба код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.
- Особе са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 имају продужено постекстракционо крварење у односу на здраве особе. Нерегулисани *diabetes mellitus*

тип 2 нема утицај на интензитет постекстракционог бола. Зарастање рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 је продужено само у првим даним након екстракције зуба. Након три седмице константовано је постекстракционо зарастање као код здравих особа.

- Антибиотска терапија уз примјену хијалуронске киселине код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2 не доводи до побољшавања постекстракционог зарастања рана. Није константована разлика у параметрима клиничког зарастања рана у односу на примјену хијалуронске киселине без примјене антибиотика.

VI 2. Критичност и коректност тумачења резултата

Резултати истраживања су јасно приказани, прегледно презентовани и објективно тумачени. Кандидат је у докторској дисертацији показао објективан и критички став у анализи резултата, посебно у дијелу који се односи на компарацију са резултатима сличних, досадашњих истраживања. Дискусија резултата показује способност кандидата у прикупљању, анализи и прегледној презентацији резултата, као и да на јасан и свеобухватан начин приступи компарацији добијених резултата с литературним подацима.

VI 3. Теоријски и практични допринос дисертације и нови истраживачки задаци

Основни теоријски допринос дисертације је следећи:

Ова докторска дисертација проширује постојећа знања о употреби хијалуронске киселине у оралној хирургији и њеном утицају на зарастање постекстракционих рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2. Резултати истраживања јасно показују ефикасност хијалуронске киселине на степен епителизације, постекстракционо крварење, интензитет бола и параметре зарастања постекстракционе ране. Током истраживања кориштен је Autocad програм који нуди прецизнији начин мјерења површина рана у односу на кориштене методе у досадашњим истраживањима. Кориштене скале са параметрима зарастања рана дају јаснији увид у постекстракционо зарастање код пацијената са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.

Основни практични допринос дисертације је следећи:

Ова докторска дисертација доприноси новим сазнањим о утицају хијалуронске киселине на зарастање постекстракционих рана код пацијената код којих се очекује отежано зарастање рана. Резултати истраживања указују на ефикасност хијалуронске киселине на процес епителизације, постекстракциону хемостазу и параметре зарастања рана. Такође, дисертација даје увид у могућност кориштења хијалуронске киселине након оралнохируршке интервенције у циљу смањеног кориштења антибиотика код пацијената са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2.

Основни правци даљих истраживања:

Резултати ове дисертације, дају одговоре на постављени проблем истраживања, али и указују на наредне правце истраживања у смислу примјене хијалуронске киселине у оралнохируршким интервенцијама већег обима код пацијената са лоше регулисаним *diabetes mellitusom* тип 2. Један од даљих праваца истраживања могло би бити испитивање улоге хијалуронске киселине са различитим вјештачким замјеницима, и другим материјалима који подстичу регенерацију ткива, у зарастању коштаних дефеката након оралнохируршких интервенција. Такође, примјена хијалуронске киселине у рјешавању компликација имплантолошке терапије пружа могућност за даља истраживања.

VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација под називом „Утицај хијалуронске киселине на зарастање постекстракционих рана код особа обољелих од *diabetes mellitus* тип 2" мр сц. Саше Марин израђена је у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве теме.

Докторска дисертација је урађена према правилима и принципима научно-истраживачког рада и резултат је оригиналног научног рада кандидата. Резултати овог истраживања јасно показују значај хијалуронске киселине на постекстракционо зарастање рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitus* тип 2. У докторској дисертацији је приказан утицај хијалуронске киселине на побољшање епителизације, смањење површина постекстракционих рана и зарастање без компликација, посебно у периоду након апликације. Такође, резултати су показали да апликација хијалуронске киселине у постекстракциону алвеолу доводи до хемостазе и бржег организовања коагулума.

Кандидат је у докторској дисертацији поставио оквир за даља истраживања и примјену хијалуронске киселине у оралнохируршким интервенцијама код пацијената са лоше регулисаним *diabetes mellitus* тип 2.

Предложена тема је прецизно и логички анализирана, а подаци су доведени у везу са постављеном хипотезом. Такође, кандидат је тему ове дисертације, кроз јасно и концизно писање, учинио интересантним и корисним како за истраживаче, тако и за практичаре.

Дисертација представља оригинални допринос стоматолошкој науци јер проширује постојећа знања о зарастању постекстракционих рана код особа са лоше регулисаним *diabetes mellitus* тип 2 и значају примјене хијалуронске киселине у оралнохируршким интервенцијама.

Чланови Комисије, на основу укупне оцјене докторске дисертације једногласно дају позитивну оцјену о завршеној докторској дисертацији под називом:

„Утицај хијалуронске киселине на зарастање постекстракционих рана код особа обољелих од *diabetes mellitus* тип 2" мр сц. Саше Марин и предлажу члановима Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај Изјештај и омогуће кандидату да своју докторску дисертацију јавно брани.

У Бањој Луци, Београду,
Источном Сарајеву, 4. јули 2019. године

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1.


Проф. др Зоран Татић, предсједник

2.


Проф. др Славољуб Томић, члан

3.


Доц. др Огњенка Јанковић, члан