

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nastavno-naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, koja je doneta na redovnoj sednici održanoj 09.05.2023. godine, imenovana je Komisija u sledećem sastavu:

1. **Prof. dr Ljiljana Stojčev**, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. **Prof. dr Aleksa Marković**, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu,
3. **Prof. dr Siniša Mirković**, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

za ocenu završene doktorske disertacije, pod nazivom:

„ZATVARANJE OROANTRALNIH KOMUNIKACIJA PRIMENOM AUTOLOGOG FIBRINA BOGATOG TROMBOCITIMA“

Kandidat: **Dr Kristina Rebić**

Mentor: **Prof. dr Bojan Janjić**

Na osnovu pregleda priloženog rukopisa doktorske disertacije, podnosimo Nastavno-naučnom veću sledeći:

I Z V E Š T A J

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije:

Doktorska disertacija dr Kristine Rebić pod nazivom: „Zatvaranje oroantralnih komunikacija primenom autologog fibrina bogatog trombocitima“ je napisana na 89 strana kompjuterski složenog teksta, uz prikaz 26 tabela, 2 grafikona, 41 sliku i 104 bibliografskih navoda iz strane i domaće literature. Celokupna materija je izložena u osam poglavlja: uvod,

radna hipoteza, cilj istraživanja, materijal i metod, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Ovome prethode sadržaj, kao i zahvalnica.

U **UVODNOM POGHLAVLJU** koncizno i pregledno je opisan istorijat, te prvi zapisi i geneza maksilarnog sinusa, uz detaljan opis anatomske strukture gornje vilice, svakog njenog zida i ivica, kao i maksilarne šupljine. Takođe, opisana je vaskularizacija, sa pratećom inervacijom maksilarnog sinusa. Predstavljena su brojna istraživanja i njihovi rezultati koja su se bavila rastojanjem vrha korenova gornjih bočnih zuba od poda maksilarnog sinusa, kao i debljinom koštanih lamela oko korenova gornjih bočnih zuba. Šta više, u ovom poglavlju su opisane karakteristike sinusne šupljine i njene varijacije u odnosu na demografska obeležja, kao i Šnajderova membrana i sinusne septe, njihov odnos, te njihov uticaj na perforaciju iste. Ujedno, detaljno je opisan i mukocilijarni mehanizam kao i histologija maksilarnog sinusa. U nastavku uvodnog poglavlja opisani su terapijski modaliteti u zatvaranju oroantralnih komunikacija, u zavisnosti od vremena nastanka, kao i njihovog dijametra. Grafikonom je prikazana podela na konzervativnu, polu-konzervativnu i hiruršku metodu. Opisane su hirurške tehnike zatvaranja oroantralnih komunikacija *Rerhmann*-ovim režnjem, *Moczair*-ovim režnjem, kao i primena masnog jastučeta u ove svrhe. Takođe, prikazane su i tehnike koje se u savremenoj oralnohirurškoj praksi više ne primenjuju (jezični i palatinalni režanj). U nastavku teksta opisane su i kombinovane tehnike, koje su podrazumevale primenu autograftova i ksenograftova u kombinaciji sa režnjevima. Tehnike koje nisu ni hirurške, a ni konzervativne, takođe su opisane u uvodu ove disertacije. U daljem tekstu, akcenat je stavljen na histološke i biološke karakteristike, te na istorijski osvrt. Takođe, opisan je mehanizam delovanja (angiogenetički i osteokonduktivni potencijal) ovog biološkog materijala na meko i koštano tkivo, kao i citokini i faktori rasta koji učestvuju u procesu reparacije i regeneracije tkiva, nakon primene fibrina bogatog trombocitima. Opisana je i mogućnost ćelijske diferencijacije ovog biološkog materijala. U poslednjem segmentu uvodnog dela prikazano je novoformirano koštano tkivo na uzetom uzorku iz alveole, odnosno sa mesta gde je bio plasiran ovaj materijal nakon zatvaranja oroantralne komunikacije, a u toku ugradnje implantata.

U sledećem poglavlju disertacije, autorka jasno i precizno definiše **RADNU HIPOTEZU** koja se zasniva na prezervaciji i integraciji koaguluma nakon nastanka oroantralne komunikacije. Budući da su dosadašnja istraživanja zasnovana najčešće na hirurškim metodama kao i na konzervativnim metodama koje u osnovi nemaju biološku potporu, autorka se fokusirala da u sledećem poglavlju postavi **CILJ ISTRAŽIVANJA**, zasnovan na proceni efekta fibrina bogatog trombocitima u zatvaranju oroantralne komunikacije. Zatim, komparaciju kliničkih rezultata u odnosu na konzervativne metode oksidisanom celulozom i hirurške metode mukoperiostalnim režnjem. Takođe, cilj ove disertacije je i histološka procena sastava novoformiranog koštanog tkiva na mestu oroantralne komunikacije nakon primene fibrina bogatog trombocitima, u pripremi za implantnu rehabilitaciju.

U dokazivanju svoje teze, autorka je planirala prospektivna istraživanja, čiju metodologiju, precizno i u potpunosti, obrazlaže u sledećem poglavlju disertacije – **MATERIJAL I METOD**. Istraživanje je izvedeno kao klinička studija u kojoj su učesnici bili podeljeni u tri grupe (dve

kontrolne i jednu studijsku grupu). Učešće ispitanika u sve tri grupe bilo je dobrovoljno. Svaki od učesnika ovog istraživanja je pre intervencije, putem informatora za pacijente, prethodno bio upoznat sa istraživanjem, postupkom prikupljanja podataka, te ostalim aspektima studije. U studiju su bili uključeni pacijenti koji su razumeli informator, koji su dali svoj pisani pristanak za korišćenje svojih ličnih podataka u svrhu istraživanja, kao i pacijenti koji su ispunjavali kriterijume za inkluziju u studiju. **Prvu grupu ispitanika** činilo je 10 pacijenata koji su se javili na Kliniku za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, sa dijagnostikovanom svežom oroantralnom komunikacijom, sa klasom 1 i 2 po *Kennedy*-ju, kao i totalno bezubi pacijenti. U ovoj grupi, zatvaranje oroantralne komunikacije vršilo se oksidisanom celulozom. **Drugu grupu ispitanika**, takođe, je činilo 10 pacijenata koji su se javili na Kliniku za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, sa dijagnostikovanom svežom oroantralnom komunikacijom, sa klasom 1 i 2 po *Kennedy*-ju, kao i totalno bezubi pacijenti. U ovoj grupi, zatvaranje oroantralne komunikacije vršilo se klasičnim mukoperiostalnim režnjem po *Rerhmann*-u. Najzad, **treću grupu ispitanika** je činilo 10 pacijenata koji su se javili na Kliniku za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, sa dijagnostikovanom svežom oroantralnom komunikacijom, klasom 3 po *Kennedy*-ju ili nedostatkom samo jednog zuba. U ovoj grupi, zatvaranje oroantralne komunikacije vršilo se aplikovanjem fibrina bogatog trombocitima. U ovoj grupi, tri meseca nakon zatvaranja oroantralne komunikacije vršila se ugradnja implantata kao i uzimanje koštanog uzorka radi verifikacije uspešnosti primenjene tehnike. U daljem tekstu ovog poglavlja, opisani su inkludirajući i ekskludirajući kriterijumi, prikazani su formulari, kao i istraživački kartoni i parametri koji su bili opservirani. Detaljno je opisan terapijski postupak - od potpisivanja pristanka od strane pacijenta do oralnohirurške intervencije. Posebno je izdvojen i opisan protokol za dobijanje fibrina bogatog trombocitima, pomoću specijalno dizajnirane i patentirane centrifuge sa propratnim instrumentima, što je autor priložio i dodatno dočarao priloženim slikama. U nastavku ovog poglavlja, autorka je detaljno i koncizno opisala protokol i izvođenje oralnohirurške intervencije za sve tri grupe ispitanika, kao i protokol koji je korićen u postoperativnom toku. Nakon opisanih tehnika i protokola za sve tri grupe ispitanika, autorka je slikama prikazala pripremu i tok oralnohirurške intervencije kod treće grupe ispitanika, kao i krajnju implantno-protetsku rehabilitaciju. U daljem tekstu ovog poglavlja, opisana je histomorfometrija koštanog uzorka koja je rađena na Institutu za bazična istraživanja Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Histološka analiza je rađena po standardnim protokolima i bojenju, Leica mikrosistemom koji se sastoji iz odgovarajuće digitalne kamere povezane sa mikroskopom kao i specijalizovanog softvera.

U narednom poglavlju doktorske disertacije, koji se odnosu na **REZULTATE**, autorka je detaljno opisala i na adekvatan način prikazala sve parametre koji su praćeni. Takođe, u ovom poglavlju je opisano prisustvo zrele i nezrele lamelarne kosti, kao i prisustvo fibroznih i kolagenih vlakana u uzetim histološkim uzorcima, što govori u prilog intenzivnoj koštanoj remodelaciji. Takođe, istaknuta je prednost ovog biološkog materijala u odnosu na metode i materijale sa kojima je vršeno poređenje fibrina bogatog trombocitima. Na kraju ovog poglavlja,

autorka ističe da nije bilo zabeleženih podataka o rizicima vezanim za sve procedure koje su korišćene u doktorskoj disertaciji.

U sledećem poglavlju svog rada (**DISKUSIJA**), autorka komentariše dobijene rezultate istraživanja, poredi ih sa prethodno realizovanim istraživanjima na sličnu tematiku iz domaće i strane literature i pruža odgovarajuća objašnjenja uočenih pojava. Naučnom analizom dobijenih rezultata objašnjena je prednost korišćenja fibrina bogatog trombocitima naspram svih konzervativnih i hirurških tehnika.

Na osnovu primenjene metodologije i dobijenih rezultata istraživanja, dr Kristina Rebić iznosi precizne **ZAKLJUČKE**, kao odgovor na postavljene ciljeve istraživanja. Ovi zaključci su koncizno i pregledno izneti u osam tačaka, ukazujući na prednosti korišćenja ovog biomaterijala naspram ostalih tehnika u sanaciji oroantralnih komunikacija.

Korišćena **LITERATURA** sadrži spisak od 104 reference iz savremene i naučno značajne literature vezane za ovu oblast, a koja je citirana u rukopisu doktorske disertacije.

B. Kratak opis postignutih rezultata:

U istraživanju je učestvovalo ukupno 30 ispitanika, i to 21 osoba muškog pola i 9 osoba ženskog pola. Najmlađi ispitanik je imao 18 godina, dok je najstariji imao 61 godinu. Kao najčešći uzrok ekstrakcije zuba nad kojom je nastala oroantralna komunikacija, bila je gangrena (u 70% slučajeva), dok je zub uzročnik najčešće bio gornji desni drugi molar (30% ukupnog uzroka) i gornji levi treći molar (takođe, 30% ukupnog uzroka). Šta više, u 80% slučajeva je bukomezijalni koren bio uzročnik oroantralne komunikacije. U trećoj grupi ispitanika u odnosu na druge dve grupe, fraktura je u 40% slučajeva bila razlog za ekstrakciju zuba uzročnika, što je kuriozitet u odnosu na ostale grupe. Svi ispitanici su u postoperativnom toku bili pokriveni antibioticima, kortikosteroidima u propisanoj dozi (jednokratno), kao i dekonjestivima. Zastupljenost alergija na penicilinske derivate je statistički bila zanemarljiva, kao i febrilnost i unilateralna epistaksa. Dehiscencija šavova dogodila se u samo jednom slučaju što je bilo statistički irelevantno. Takođe, u rezultatima je opisano prisustvo zrele i nezrele lamelarne kosti, kao i prisustvo fibroznih i kolagenih vlakana u uzetim histološkim uzorcima, što govori u prilog intenzivnoj koštanoj remodelaciji. Ujedno, istaknuta je prednost ovog biološkog materijala u odnosu na metode i materijale sa kojima je vršeno poređenje fibrina bogatog trombocitima u ostale dve grupe ispitanika. Na kraju ovog poglavlja, ističe se da nije bilo zabeleženih podataka o rizicima vezanim za sve procedure koje su korišćene u doktorskoj disertaciji.

C. Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature:

Istraživanja o primeni fibrina bogatog trombocitima u terapiji zatvaranja oroantralnih komunikacija do sada nisu rađena u Republici Srbiji, što doprinosi značaju ovog istraživanja.

Potreban broj ispitanika za ovo istraživanje dobijen je statističkim formulama za određivanje veličine uzorka na osnovu zastupljenosti pacijenata sa prisutnim svežim oroantralnim komunikacijama koje su se javljale na Kliniku za oralnu hirurgiju u periodu izrade ove doktorske disertacije. Veličina uzorka u ovoj kliničkoj studiji, stoga, obezbeđuje optimalnost obima, odnosno naučno validnu verifikaciju postavljenih ciljeva istraživanja.

Postoperativne komplikacije nisu uočene obzirom na samu kompatibilnost materijala obzirom da je autologan. Migracija u sinusnu šupljinu nije zabeležena kod drugih istraživača, čiji su rezultati opisani u disertaciji, pa je samim tim isključena bilo kakva postoperativna komplikacija. Potrebe za ponovnom ili adjuvantnom intervencijom nije bilo, obzirom da su se mogućnosti za postoperativne komplikacije svele na minimum. Primarno zatvaranje nije bilo neophodno, već samo situacioni šav radi prezervacije materijala u ekstrakcionoj alveoli, iako se po mnogim autorima ovaj materijal primarno prekrivao ili suturirao za alveolarnu sluzokožu radi fiksacije. Takođe, neki od autora su smatrali da je količina i oblik ovog biomaterijala u odnosu na kvantitet u disertaciji bitan u zatvaranju oroantralne komunikacije, što je dokazano kao irelevantan parametar. Kod protetske rehabilitacije, usled neodizanja mukoperisotalnog režnja, isključena je mogućnost smanjenja vestibularne dimenzije zagrižaja koja omogućava adekvatnu buduću protetsku rehabilitaciju, što kod većine autora koji su vršili tehnike zatvaranja oroantralnih komunikacija različitim materijalima, nije moguće. Šta više, korišćenje dodatnih kseno i auto graftova, kao i kombinacija sa klasičnim režnjevima i dodatnim hirurškim intervencijama nije bilo neophodno, zbog dobijene adekvatne prezervacije i integracije koaguluma na mestu nastanka oroantralne komunikacije. Autorka je pokazala u ovom istraživanju i sposobnost da ova tehnika bude usvojena u svakodnevnoj praksi zbog njenog lakšeg stepena izvodljivosti, smanjene neophodnosti posebno obučenih oralnih hirurga za rad sa ovim biološkim materijalom, kao i prisustva dodatnog osoblja. Dokazano je da je postoperativni tok mnogo lagodniji po pacijente, smanjena je mogućnost komplikacija, kao i finansijska komponenta koja ide u prilog kako operatoru, tako i pacijentu što je jako bitan socio-ekonomski faktor. Svi ovi rezultati analizirani su i komentarisani u skladu sa postojećim saznanjima i rezultatima brojnih stranih istraživanja.

D. Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

1. Rebić K, Gačić B. **Management and healing of oral wounds using plasma rich fibrin.** J Oral Hyg Health 2017, 5:1.
2. Rebić K, Janjić B, Danilović V, Đorđević V, Ilić B. **Histological analysis of bone three months after the treatment of oroantral communication with autologous platelet- rich fibrin** - A case series. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2023 (onlineFirst)

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa):

Na osnovu svega iznetog, komisija donosi sledeći zaključak i predlog:

Doktorska disertacija, pod nazivom: **“Zatvaranje oroantralnih komunikacija primenom autologog fibrina bogatog trombocitima”** autorke dr Kristine Rebić predstavlja dokumentovanu, prospektivno analiziranu kliničku studiju o zatvaranju oroantralnih komunikacija primenom biološkog materijala fibrina bogatog trombocitima. Postavljeni problem istraživanja je sistematično proučen primenom adekvatnih naučnih metoda, a dobijeni rezultati, precizno statistički obrađeni, protumačeni i interpretirani logično i u skladu sa postavljenim ciljevima. Ovi rezultati jasno ukazuju da je zatvaranje oroantralnih komunikacija primenom fibrina bogatog trombocitima apsolutno biokompatibilan po pacijenta, i samim tim pokazuje antialergijski efekat. Takođe, ovaj materijal u potpunosti može zatvoriti novonastalu oroantralnu komunikaciju u potpunosti. Ovaj materijal se pokazao jednako uspešan u terapiji oroantralnih komunikacija, kao i tehnika zatvaranja oskidisanom celulozom, te hirurška tehnika primenom mukoperiostalnog reznja. Komplikacije, kao što su otok, bol, i propagacija materijala u sinusnu šupljinu, a kasnije i postoperativna infekcija su svedene na statistički zanemarljiv broj. Obzirom na svoje prednosti u očuvanju vestibularne dimenzije, izuzetno je primenljiv kod pacijenata koji su indikovani za protetsku rehabilitaciju. Takođe, ne sme se zanemariti njegova jednostavnost izvođenja, kao i ekonomska pristupačnost po pacijente. Najvažnije, kao ključ ovog istraživanja, što je autorka i dokazala, jeste ubrzana mekotkivna i koštana reparacija, kao i regeneracija, što dokazuje angiopotentni, osteokonduktivni i osteoinduktivni potencijal ovog materijala, te pokazuje njegovu prednost u svakom aspektu na ostale metode zatvaranja oroantralnih komunikacija i otvara vrata za njegovu širu primenu u oralnohirurškim i medicinskim zahvatima.

Naučno verifikovani rezultati, prikazani u podnetom rukopisu, nedvosmisleno razrešavaju neke dileme koje još uvek postoje u svakodnevnoj oralnohirurškoj praksi, stoga, predstavljaju značajan doprinos kliničkoj stomatologiji.

Doktorska disertacija dr Kristine Rebić urađena je prema svim principima naučnog istraživanja i dobre kliničke prakse, sa precizno definisanim ciljevima, originalnim naučnim pristupom, savremenom metodologijom rada, adekvatno prikazanim i diskutovanim rezultatima i jasno uobličenim zaključcima.

Na osnovu detaljnog i kompletnog pregleda podnetog rukopisa i svega napred navedenog, komisija zaključuje da je autorka, dr Kristina Rebić, studiozno, dokumentovano i sistematski obradila postavljene zadatke svoje doktorske disertacije, primenjujući naučne metode i doprinoseći, na taj način, stomatološkoj nauci i struci.

Stoga, komisija, sa zadovoljstvom, predlaže Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da rukopis sa naslovom: **“Zatvaranje oroantralnih komunikacija primenom autologog fibrina bogatog trombocitima”** autorke dr Kristine Rebić, prihvati kao rad za sticanje stepena doktora medicinskih nauka, da kandidatu odobri odbranu i odredi dan odbrane pred izabranom komisijom.

u Beogradu,
dana 19.05.2023. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Ljiljana Stojčev,
Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Aleksa Marković,
Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Siniša Mirković,
Medicinski fakultet, Univerzitet u NovomSadu