

NAUČNO – NASTAVNOM VEĆU
STOMATOLOŠKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na osnovu člana 50. Statuta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Nastavno - naučno veće Stomatološkog fakulteta, na V redovnoj sednici u školskoj 2017/18. godini, održanoj 27.03.2018. godine, donelo je odluku o imenovanju Komisije za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Bojane Zorić, pod nazivom: "Afektivni status i ehogenost jedara rafe i supstancije nigre u proceni efikasnosti terapije Sindroma pekućeg bola usne duplje."

Komisija u sastavu:

1. **Prof. Dr Miloš Hadži - Mihailović**, vanredni profesor na Stomatološkom fakultetu u Beogradu
2. **Doc. Dr Dragan Stanimirović**, docent na Stomatološkom fakultetu u Beogradu
3. **N.sar. Ass. dr Milija Mijajlović**, asistent i naučni saradnik na Medicinskom fakultetu u Beogradu

pregledala je rukopis priložene doktorske disertacije i Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

Dr Bojana (Smilja) Zorić rođena je 02.02.1988. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Stomatološki fakultet u Beogradu je upisala školske 2007/08. godine i diplomirala 2012. godine sa prosečnom ocenom 9,14. Na Stomatološkom fakultetu u Beogradu proglašavana je za najboljeg studenta godine tri puta (2010.;2012.; 2013. godine), kao i za drugog najboljeg diplomiranog studenta Stomatološkog fakulteta u školskoj 2012. godini. Učestvovala je na 53. Kongresu biomedicinskih nauka sa međunarodnim učešćem 2012., sa

temom Prevalencija različitih kliničkih formi infekcije *Candidom albicans*. Po završetku fakulteta obavila je obavezan lekarski staž na Klinikama Stomatološkog fakulteta u Beogradu, a stručni ispit za doktora stomatologije je položila 2013. godine. Doktorske akademske studije na Stomatološkom fakultetu u Beogradu je upisala školske 2012/13.godine. Trenutno je na završnoj godini zdravstvene specijalizacije iz oblasti Parodontologija i oralna medicina. Od 2016. godine je angažovana na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja pod nazivom *Interakcija etiopatogenetskih mehanizama parodontopatije i periimplantitisa sa sistemskim bolestima današnjice* (broj projekta 41008).

Kao rezultat svog istraživanja, deo rezultata Doktorske studije objavila je u časopisu od međunarodnog značaja **Gerodontology (M22), 25.03.2018. DOI: 10.1111/ger.12332, The efficacy of fluoxetine in BMS – A cross-over study (Bojana Zoric, Ljiljana Jankovic, Jovana Kuzmanovic Pficer, Jasna Zidverc-Trajkovic, Milija Mijajlovic, Dragan Stanimirovic).**

Nastavno - naučno veće Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu je na VI redovnoj sednici u 2014/15 školskoj godini, održanoj 09.06.2015. godine usvojilo pozitivan Izveštaj stručne komisije za ocenu predloga teme i imenovalo Prof. Dr Ljiljanu Janković za mentora i Doc.Dr Jasnu Zidverc - Trajković za komentora u izradi ove doktorske disertacije.

Doktorska disertacija dr Bojane Zorić pod nazivom: **"Afektivni status i ehogenost jedara rafe i supstancije nigre u proceni efikasnosti terapije Sindroma pekućeg bola usne duplje"**

izložena je na 116 strana, raspoređenih u 8 poglavlja: Uvod, Cilj, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura (sa 134 bibliografska podatka), Prilozi. Tekst je dokumentovan sa 10 slika, 35 tabela i 5 grafikona.

U **Uvodu** kandidat detaljno opisuje karakteristike afektivnih poremećaja, anatomiju i patofiziologiju jedara rafe i supstancije nigre, kao i karakteristike primarnog i sekundarnog Sindroma pekućeg bola usne duplje. SPU se manifestuje hroničnim osećajem peckanja i žarenja u usnoj duplji. On se može javiti u dve kliničke forme, kao primarni i sekundarni. **Primarni Sindrom pekućeg bola usne duplje** je idiopatski, prisutan kod bolesnika sa klinički zdravom oralnom sluzokožom, kada su isključeni svi lokalni i opšti faktori koji dovode do pojave ovakvih simptoma i prema definiciji u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, predstavlja osećaj pečenja u ustima i dizestezije koje se ponavljaju tokom dana, više od 2 sata i duže od 3 meseca, bez klinički

evidentne lezije. **Sekundarna forma Sindroma pekućeg bola usne duplje** je prouzrokovana lokalnim i sistemskim faktorima.

Zorić dr Bojana navodi da su osnovne karakteristike Sindroma pekućeg bola usne duplje simptomi žarenja i peckanja u usnoj duplji. Ove simptome pacijenti opisuju kao žarenje, peckanje, svrab, trnjenje, probadanje, mravinjanje, kao da je sluzokoža došla u dodir sa ljutom paprikom ili vrućim napitkom. Pacijenti ponekad navode da je prisutan i bol. Simptomi su najčešće obostrani i ne prate distribuciju određenog senzornog nerva.

Kandidat dr Bojana Zorić ističe da Sindrom pekućeg bola usne duplje predstavlja oboljenje koje se češće javlja kod osoba ženskog pola, srednje i starije životne dobi.

Etiologija primarnog Sindroma pekućeg bola usne duplje je nepoznata. Sekundarni Sindrom može biti izazvan lokalnim i/ili opštim etiološkim faktorima.

Zorić dr Bojana ukazuje da su lokalni etiološki faktori koji dovode do nastanka Sindroma pekućeg bola usne duplje mnogobrojni. Neki od najčešćih lokalnih faktora su: lokalne iritacije (čvrste zubne naslage, karijes, jatrogeni faktori, atricija i abrazija zuba), infekcije (oralna kandidioza), razvojne anomalije (lingua plicata), loše navike (pušenje, alkohol, začinjena hrana), parafunkcije (tiskanje jezika, bruksizam, stiskanje zubima), poremećen integritet oralne sluzokože (lichen planus, lingua geographica), neadekvatni protetski radovi, alergija na stomatološke materijale, galvanska struja, Kostenov sindrom i dr. Međutim, kao opšte etiološke faktore za nastanak Sindroma pekućeg bola usne duplje kandidat navodi: anemije, angiopatije, ahilije, avitaminoze, endokrini poremećaji, psihogeni poremećaji, poremećaj nerava, neželjeno dejstvo lekova i starost.

Analizom dostupne literature, dr Bojana Zorić je konstatovala da se postojanje primarnog SPU kod pacijenata dovodi se u vezu sa postojanjem poremećaja raspoloženja, anksioznosti i depresije. Takođe se navodi da postoji povezanost hipohogenosti jedara rafe i pojave depresije. Rafe, kao atomska struktura, predstavlja jedra koja se nalaze u moždanom stablu, odnosno u srednjem mozgu. Njihova glavna funkcija je da oslobađaju serotonin, pa se smatra da grupa antidepresiva, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), deluje u ovom jedru. Autor pažnju posvećuje i promenama u dopaminergičkom nigrostrijatnom putu, zato što se u literaturi pominje moguća povezanost hipofunkcije dopaminergičkog sistema u bazalnim ganglijama sa

primarnim Sindromom pekućeg bola. Ovi nalazi pokazuju da postoje izmene u pre- i postsinaptičkom dopaminskom sistemu koje su slične promenama kod Parkinsonove bolesti. Kod bolesnika sa primarnim Sindromom i kod Parkinsonove bolesti prisutan je nizak nivo dopamina u bazalnim ganglijama, što dovodi do gubitka inhibicije trigeminalnog refleksa u moždanom stablu. Anatomski, bazalne ganglije čine četiri glavne strukture: striatum, globus palidus, subtalamički nukleus i supstancija nigra. Ova jedra primaju sve senzorne informacije, uključujući i osećaj bola. Njihova disfunkcija dovodi do poremećaja u pokretima, što ukazuje i na značajnu ulogu u motornoj kontroli. Supstancija nigra je struktura u srednjem mozgu koja pripada bazalnim ganglijama i ekstrapiramidnom sistemu. Ona predstavlja motorni centar koji je, zajedno sa crvenim jedrom, zadužen za održavanje normalnog tonusa skeletnih mišića i održavanja normalnog položaja glave i tela u prostoru.

Kandidat dr Bojana Zorić navodi da su subjektivne tegobe najčešće lokalizovane na jeziku, donjoj usni i tvrdom nepcu, ređe zahvataju gornju usnu i donji alveolarni greben, dok se retko javljaju na bukalnoj sluzokoži i podu usta. Pacijenti mogu da se žale i na druge, prateće, simptome kao što su suvoća usta, poremećaj čula ukusa (izmenjen ukus ili nedostatak osećaja ukusa), neprijatan ukus u ustima. Simptomi Sindroma pekućeg bola usne duplje se najčešće pojačavaju krajem dana, ali veoma retko ometaju san.

Prema važećoj klasifikaciji, pacijenti sa Sindromom mogu se svrstati u 3 grupe, na osnovu pojave simptoma i njihove progresije:

Tip 1: tegobe nisu prisutne ujutru, nakon buđenja, ali se javljaju u toku dana i dostižu najjači intenzitet uveče. U ovoj grupi bolesnika mogu biti prisutni sistemski poremećaji, kao što su deficit nutritijenata ili dijabetes melitus.

Tip 2: tegobe su prisutne ceo dan, u kontinuitetu, i često otežavaju san pacijentu. Kod ove grupe pacijenata je česta hipofunkcija parotidne žlezde, promene raspoloženja, promene u načinu ishrane, smanjena želja za socijalizacijom.

Tip 3: tegobe su prisutne povremeno, sa periodima bez simptoma tokom dana. Često se kod ovih pacijenata uočavaju anksioznost i alergijske reakcije, posebno na aditive u hrani.

Polazeći od činjenice da antidepresivna terapija pokazuje efikasnost u odnosu na kliničke karakteristike i afektivni status kod obolelih od pSPU, kao i da je moguća etiologija ovog oboljenja povezana sa promenama u preuzimanju serotonina u mozgu, kandidat je definisao sledeće ciljeve istraživanja:

- 1) Evaluacija kliničkih karakteristika Sindroma pekućeg bola usne duplje,
 - 2) Eliminacija lokalnih i sistemskih etioloških faktora u nastanku Sindroma,
 - 3) Određivanje neurološkog i psihološkog profila bolesnika,
 - 4) Utvrđivanje ehogenosti jedara rafe primenom transkranijalne sonografije i povezanost sa kliničkim i afektivnim statusom bolesnika,
 - 5) Korelacija ehogenosti supstancije nigre sa kliničkim i afektivnim statusom bolesnika,
- Procena efikasnosti primenjene terapije kod bolesnika sa Sindromom, na osnovu subjektivnih i objektivnih parametara.

U sledećem poglavlju autor nas upoznaje sa upotrebljanim **Materijalom i metodama**. Istraživanje je sprovedeno na Klinici za parodontologiju i oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Beogradu i Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Studija je obuhvatila 70 pacijenata sa simptomima žarenja i pečenja u usnoj duplji. Od ukupnog broja pacijenata, kod njih 40 je nakon anamneze, kliničkog pregleda i dopunskih testova ustanovljena dijagnoza sekundarnog SPU. Ukupno 30 pacijenata je uključeno u ovo istraživanje sa dijagnozom pSPU.

Tokom ispitivanja je obavljen stomatološki pregled, laboratorijska analiza krvi, neurološki pregled, psihološki testovi, ultrazvučni pregled moždanog parenhima (TCS) i ordinirana terapija od strane specijaliste neurologa. Efikasnost terapije je praćena na osnovu subjektivnih parametara (vrednosti Vizuelno Analogne Skale - VAS) i rezultata psiholoških testova, ultrazvučnim pregledom moždanog parenhima i neurološkim pregledom, nakon tri i šest meseci terapije.

Svi dobijeni rezultati su bili i adekvatno statistički obrađeni.

Rezultati doktorske disertacije dr Bojane Zorić pokazuju da se pSPU češće javlja kod osoba ženskog pola, srednje i starije životne dobi. Najčešće su simptomi lokalizovani na sluzokoži dorzalne površine jezika. Prosečna dužina trajanja simptoma je iznosila 24 meseca.

Kandidat navodi da su se tegobe javljaju najčešće popodne i uglavnom nisu ometale san. Takođe, simptomi su se najčešće javljali iznenada.

Prisustvo osećaja suvoće usta je bilo prisutno kod većeg broja pacijenata, ali objektivno izmeren salivarni protok je bio u granicama fizioloških vrednosti.

Kandidat ističe da su vrednosti skale depresivnosti (HAM-D i BDI) pre ordiniranja terapije ukazivale na prisustvo simptoma depresivnosti kod više od polovine pacijenata. Vrednosti HAM-A skale su ukazale na odsustvo simptoma anksioznosti kod većeg broja pacijenata.

Nakon oba terapijska ciklusa, došlo je do smanjenja broja pacijenata sa simptomima depresivnosti. Takođe, prikazano je i značajno smanjenje vrednosti VAS nakon terapije.

Pregledom parenhima mozga TCS-om je pre terapije kod oko polovine pacijenata bio prisutan gradus 0, dok je nakon terapije utvrđena promena gradusa kod nekoliko pacijenata, ali nije postojala značajnost. Ehogenost SN je bila kod većine pacijenata u granicama normalne ehogenosti.

Kandidat je konstatovao da je efikasnost terapije bila prisutna kod skoro dve trećine pacijenata nakon drugog terapijskog ciklusa.

U **Diskusiji** dobijenih rezultata ukazuje se da je u skladu sa podacima iz literature, pSPU prisutan uglavnom kod osoba ženskog pola, srednje i starije životne dobi. Karakteristike SPU, kao što su dužina trajanja simptom, starost pacijenata, lokalizacija, dnevni raspored tegoba, poklapaju se sa podacima iz dostupne naučne literature.

Kandidat ukazuje da na podatak da su depresija i anksioznost česti kod populacije koja prijavljuje simptome hroničnog bola, ali se postavlja pitanje da li su oni posledica tog bola ili njegov uzrok. Često se govori o neurološkoj i psihološkoj osnovi ovog oboljenja. Iako veza pSPU i psiholoških faktora postoji, nije dokazano da su oni etiološki faktor u nastanku oboljenja.

Prisustvo depresivnosti je, kako se navodi u Doktorskoj disertaciji, povezano i sa sniženim nivoom serotonina u mozgu, koji se u najvećoj meri nalazi u jedrima rafe. Transkranijalna sonografija je metoda kojom se ispituje ehogenost jedara rafe i supstancije nigre. Pregledom

literature putem PubMed-a pronađena je samo jedna pilot studija iz 2017. godine koja se bavi primenom TCS-a kod pacijenata sa pSPU. Smanjenje ehogenosti RM je karakterističan nalaz kod pacijenata sa primarnom depresijom ili onom koja je povezana sa neurodegenerativnim oboljenjima, poput Parkinsonove bolesti. Hipoehogenost jedara rafe je uobičajen nalaz kod 50-70% bolesnika sa depresijom, dok je ehogenost SN uglavnom normalna. Ona je, takođe, povezana sa odgovorom na terapiju selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina.

Lekovi iz grupe SSRI se često upotrebljavaju u terapiji pSPU, na osnovu podataka iz literature. U ovom istraživanju je pacijentima prepisivan fluoksetin hidrohlorid koji pripada grupi SSRI. Navedeni lek ima antidepresivni efekat koji postiže selektivnom inhibicijom preuzimanja serotonina u presinaptičke nervne završetke što dovodi do dužeg zadržavanja i pojačanog dejstva serotonina u centralnom nervnom sistemu. U literaturi postoji mali broj studija koje su ispitivale dejstvo nekog od lekova iz grupe SSRI u terapiji pSPU.

Kandidat je na osnovu rezultata studije doneo sledeće **Zaključke**:

- Primarni Sindrom pekućeg bola usne duplje se češće javlja kod osoba ženskog pola (93,3%).
- Najčešća lokalizacija simptoma pSPU je na jeziku (93,3%).
- Simptomi pSPU su najčešće odsutni ujutru nakon buđenja, pojačavaju se tokom dana i najintenzivniji su popodne i uveče (66,7%). Takođe, simptomi najčešće počinju spontano (63,3%).
- Kod više od polovine prvobitno pregledanih pacijenata su dijagnostikovani neki od lokalnih ili sistemskih etioloških faktora u nastanku SPU (loša oralna higijena, čvrste naslage na prisutnim zubima, oralna bakterijska ili gljivična infekcija, oralni lichen planus reticularis, geografski jezik, Kostenov sindrom, anemija, gastritis, terapija ACE inhibitorima, diabetes mellitus, depresija). Neki od tih faktora su eliminisani (oralna infekcija kod 2 pacijenta, loša oralna higijena, anemija, zamenjeni ACE inhibitori) i ti pacijenti su uključeni u istraživanje.
- Neurološkim pregledom je utvrđen uredan nalaz kod 73,3% pacijenata, dok je kod ostalih ustanovljeno prisustvo polineuropatije (10%), cerebrovaskularnih bolesti (13,3%) i bolesti ekstrapiramidalnog sistema (3,3%). Anksioznost je utvrđena kod 20% pacijenata, na osnovu

HAM-A. Depresivnost je nađena kod 56,7% (HAM-D), odnosno 60% (BDI) pacijenata pre terapije.

-Pregledom pacijenata TCS-om utvrđen je gradus 0 RM kod njih 53,3% pre terapije, ali nije pokazana statistički značajna povezanost hipoehogenosti RM sa afektivnim poremećajima (na osnovu vrednosti mernih skala).

-Nakon drugog terapijskog ciklusa, gradus 0 RM je bio prisutan kod 40% pacijenata, bez statističke značajnosti u odnosu na prvi i drugi pregled TCS-om. Dokazana je statistička značajnost u odnosu RM i vrednosti HAM-D nakon 6 meseci terapije.

-Vrednosti SN se nisu menjale u odnosu na prvi pregled TCS-om i nije utvrđena povezanost sa afektivnim i kliničkim statusom pacijenata.

-Terapija fluoksetinom je bila efikasna kod 70% pacijenata nakon 6 meseci, na osnovu rezultata VAS.

-Ustanovljena je statistička značajnost u vrednostima mernih skala pre terapije i nakon 6 meseci. Na osnovu takvih rezultata bismo mogli pretpostaviti da je terapija antidepressivnim lekom efikasna kako u terapiji simptoma pSPU, tako i u terapiji afektivnih poremećaja.

-Utvrđena je statistička značajnost u odnosu ehogenosti RM i vrednosti VAS nakon 6 meseci terapije, što nas može dovesti do pretpostavke da je terapija SSRI efikasna kod depresivnih pacijenata sa simptomima pSPU.

ZAKLJUČNO MIŠLJENJE

Dr Bojana Zorić je za temu svoje Doktorske disertacije izabrala veoma akutan i značajan problem, kako u stomatologiji, tako i u drugim granama medicine.

Prema našem saznanju, ova Doktorska disertacija predstavlja prvu opsežnu studiju o povezanosti primarnog Sindroma pekućeg bola usne duplje i afektivnih poremećaja, a sa primenom transkranijalne parenhimske sonografije kao pomoćne metode u prikazivanju pomenute povezanosti. Uvidom u dostupnu naučnu literaturu uočava se tek manji broj studija koje se bave detaljnijim ispitivanjem povezanosti afektivnih poremećaja i razvoja pSPU, a uz pomoć novijih dopunskih metoda pregleda. Imajući u vidu da je SPU čest problem kod pacijenata u svakodnevnoj stomatološkoj praksi, sve je veći interes naučne zajednice da ulaze u ispitivanja koja bi ustanovila koja je prava etiologija pSPU.

Doktorska disertacija dr Bojane Zorić

“Afektivni status i ehogenost jedara rafe i supstancije nigre u proceni efikasnosti terapije Sindroma pekućeg bola usne duplje” izložena je na 116 strana, raspoređenih u 8 poglavlja: Uvod, Cilj, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura (sa 134 bibliografska podatka), Prilozi. Tekst je dokumentovan sa 10 slika, 35 tabela i 5 grafikona.

Sagledavajući rezultate ove Doktorske disertacije, može se zaključiti da je upotreba TCS-a značajna dopunska metoda kod pacijenata sa pSPU koji pokazuju simptome depresivnosti i predstavlja metodu koja se do sada nije upotrebljavala kod pacijenata sa SPU. Na osnovu toga ova studija je jedna od prvih koja je TCS upotrebila u praćenju ishoda terapije kod pacijenata sa pSPU. Bitno je napomenuti da je fluoksetin, kao selektivni inhibitor preuzimanja serotonina, dao zadovoljavajuće efekte u terapiji pSPU, što predstavlja značajnu informaciju za određivanje terapijskih modaliteta kod pacijenata sa pSPU.

Zbog toga, izabrana Komisija predlaže Naučno – nastavnom veću Stomatološkog fakulteta u Beogradu da prihvati završenu Doktorsku disertaciju dr Bojane Zorić i predloži Komisiju za odbranu Doktorske disertacije.

U Beogradu, 18.04.2018. godine

Članovi komisije:

1. **Prof. Dr Miloš Hadži-Mihailović,**
vanredni profesor na Stomatološkom fakultetu u Beogradu

2. **Doc. Dr Dragan Stanimirović,**
docent na Stomatološkom fakultetu u Beogradu

3. **N.sar. Ass. dr Milija Mijajlović,**
asistent i naučni saradnik na Medicinskom fakultetu u Beogradu