

Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Na VI redovnoj sednici Nastavno – naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu koja je održana 07. 06. 2016. godine, imenovana je Komisija u sastavu:

Prof. dr Branislav Karadžić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu
Prof. dr Branko Brmbolić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Prof. dr Lazar Ranin, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije pod nazivom

“*Helicobacter pylori* u dentalnom plaku kod pacijenata sa oboljenjem želuca i duodenuma”

Kandidat: Mr sci dr Marina B. Latković
Mentor: Prof. dr Nevenka Teodorović

Imenovana komisija je proučila doktorsku disertaciju i podnosi Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Marine B. Latković pod nazivom „*Helicobacter pylori* u dentalnom plaku kod pacijenata sa oboljenjem želuca i duodenuma” je napisana na 94 strane na kojima je prikazano 46 tabela, 7 grafikona i 149 referenci iz savremene, značajne naučne literature. Disertacija sadrži: sažetak na srpskom i engleskom jeziku, uvod, pregled literature, naučnu osnovu problema, ciljeve sa zadacima, materijal i metode, rezultate, diskusiju, zaključke i literaturu.

U **Uvodu** je ukratko ukazano na značaj otkrića *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) po mnogo čemu neobične, gram negativne bakterije, koje je dovelo do revolucije patogeneze ulkusne bolesti, karcinoma i primarnog limfoma želuca niskog stepena malignosti (MALT-limfom), te lečenja ulkusne bolesti. Ukazano je na značaj rasprostranjenost *H. pylori* infekcije, rastuću otpornost na terapiju, kao i postojanje potencijalnih rezervoara unutar usne duplje i na probleme sa kojima se istraživači mogu susresti tokom pokušaja izolovanja *H. pylori* iz usne duplje. Navodi se da su literaturni podaci o istovremenoj kolonizaciji *H. pylori* u dentalnom plaku i sluzokoži želuca kod pacijenata sa gastričnim smetnjama vrlo kontradiktorni što se potvrđuje meta-analizom Navabija (2002.) da od ukupnog broja obrađenih studija, polovina zastupa mišljenje da prisustvo *H. pylori* u usnoj duplji nije u vezi sa postojećom želudačnom infekcijom, dok druga polovina tvrdi suprotno.

U **Naučnoj osnovi problema** su koncizno i pregledno opisana dosadašnja istraživanja o uporednoj analizi nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu u dostupnoj svetskoj literaturi.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani:

1. Odrediti korelaciju nalaza *H. pylori* u želucu i *H. pylori* u dentalnom plaku kod pacijenata sa tegobama koje se odnose na gornji deo digestivnog trakta.
2. Odrediti prisustvo *H. pylori* u dentalnom plaku kod osoba kontrolne grupe (osobe koje nisu imale nikakvih tegoba vezanih za gornji deo digestivnog trakta).
3. Kod pacijenata kod kojih je potvrđeno prisustvo *H. pylori* u želucu i primenjena odgovarajuća terapija odrediti korelaciju *H. pylori* u želucu i *H. pylori* u dentalnom plaku posle primenjene terapije.

U poglavlju **Materijal i metode** naglašeno je da je istraživanje dizajnirano kao prospektivna studija. U studiji je učestvovalo 158 pacijenata koji su podeljeni u dve grupe. Prvu, ciljnu grupu činilo je 118 pacijenata (63 žene i 55 muškaraca) starosti od 22 do 77 godina, sa tegobama koje se odnose na gornji deo digestivnog trakta (gorušica, nadimanje, podrigivanje, bol u gornjem delu trbuha), a kod kojih je indikovana endoskopska dijagnostika radi identifikacije *H. pylori* infekcije. Drugu, kontrolnu grupu činilo je 40 pacijenata (24 žene i 16 muškaraca) starosti od 28 do 70 godina koji nisu imali nikakve tegobe vezane za gornji deo digestivnog trakta. Opisani su kriterijumi za uključivanje ispitanika ciljne i kontrolne grupe u studiju. Ispitivanje je obuhvatalo kliničko ispitivanje, mikrobiološko ispitivanje, patohistološko ispitivanje, serološku analizu, eradikacionu terapiju i statističku analizu dobijenih rezultata. Pacijentima ciljne grupe, podvrgnutim ezofagogastroduodenoskopiji, uzimani su isečci želudačne sluznice za patohistološku analizu, brzi ureaza test i bakterijsku kulturu. Neposredno pred ezofagogastroduodenoskopiju određivan je indeks dentalnog plaka. Dentalni plak je uziman za brzi ureaza test i bakterijsku kulturu. Uziman je i 1 ml venske krvi za određivanje specifičnih IgG antitela u serumu. Pacijentima kod kojih je patohistološkim nalazom potvrđeno prisustvo *H. pylori* ordinirana je eradikaciona terapija. Pacijentima kontrolne grupe je određivan indeks dentalnog plaka i uziman je dentalni plak za brzi ureaza test i bakterijsku kulturu. U statističkoj obradi podataka navedeni su svi racionalno upotrebljeni statistički testovi.

Rezultati su prikazani u vidu korelacije ispitivanih parametara kod pacijenata ciljne grupe pre terapije, kod pacijenata ciljne grupe posle terapije i kod pacijenata kontrolne grupe.

U Diskusiji dobijenih rezultata objašnjena je korelacija nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku u odnosu na nalaz *H. pylori* u želucu pre i posle terapije i poređena sa rezultatima iz dostupne literature

Na osnovu iznetih i diskutovanih rezultata uobličeni su **Zaključci** koji predstavljaju jasne odgovore na postavljene ciljeve.

Korišćena **Literatura** sadrži spisak od xxx referenci iz savremene i značajne naučne literature koje su citirane u radu.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Dobijeni rezultati ukazuju na slaganje rezultata patohistološkog nalaza i ureaza testa u dentalnom plaku (71,2%), ureaza testa u želucu (89,8%), nalaza kulture *H. pylori* u dentalnom plaku (94,1%), nalaza kulture *H. pylori* u želucu (96,6%) što je statistički značajno ($p < 0,001$).

Nema značajne razlike u vrednostima indeksa dentalnog plaka kod pacijenata sa pozitivnim i negativnim patohistološkim nalazom, pozitivnim i negativnim ureaza testom u dentalnom plaku i želucu, pozitivnim i negativnim nalazom kulture *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu.

Vrednosti IgG su značajno veće kod pacijenata sa pozitivnim patohistološkim nalazom, pozitivnim ureaza testom u želucu, pozitivnim nalazom kulture *H. pylori* u želucu i dentalnom plaku u odnosu na pacijente sa negativnim patohistološkim nalazom ($p < 0,001$).

Posle primenjene terapije za *H. pylori* došlo je do eradikacije *H. pylori* u želucu i dentalnom plaku što je potvrđeno svim ispitivanim parametrima ($p < 0,001$).

Poređenjem ureaza testa i kulture *H. pylori* u dentalnom plaku ciljne i kontrolne grupe dobijena je statistički značajna razlika ($p < 0,01$).

Visoka osetljivost ureaza testa (92,2%) i kulture *H. pylori* (95,3%), a manja specifičnost ureaza testa (61,7%) i kulture *H. pylori* (89,4%) u dentalnom plaku ukazuju da ovi testovi ne daju lažno negativne rezultate.

C. Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove doktorske disertacije, proistekli iz prospektivne kliničke studije, pokazali su da postoji korelacija nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku određivanog brzim ureaza testom i bakterijskom kulturom i nalaza *H. pylori* u želucu pacijenata sa tegobama vezanim za gornji deo digestivnog trakta određivanog patohistološkim nalazom, brzim ureaza testom, bakterijskom kulturom i specifičnim IgG antitelima. Literaturni podaci sa kojima su komparirani rezultati u ovoj studiji su kontradiktorni što je u saglasnosti i sa nalazima meta-analize Navabija i saradnika (2002.) i Buaziane i saradnika (2012.).

Podaci iz literature o korelaciji nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu nisu konzistentni. U studiji Pitko-Poločnika i sar. (1996.) brzim ureaza testom i kulturom bakterija potvrdili su detekciju *H. pylori*. Butt (2002.) je brzim ureaza testom kod svih pacijenata potvrdio slaganje nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu, a PCR metodom je dobio slabiju korelaciju između ovih parametara. Avca i sar. (2001.) su brzim ureaza testom takođe potvrdili slaganje nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu. Korelaciju nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu primenom PCR metode navode Mapston i sar. (1993), Asumpkao i sar. (2010.) i Song i sar. (2013.).

Nasuprot tome, pojedine studije navode odsustvo korelacije nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu korišćenjem seroloških, histoloških testova i kulture bakterija (Bernarder i sar. (1993.)) ili ureaznog testa Luman i sar. (1996.). Cellini i sar. (1995.) su samo kod jednog od 24 pacijenta uspeali da potvrde nalaz *H. pylori* u dentalnom plaku sa nalazom u želucu na osnovu kulture bakterija i patohistološkog nalaza.

Mogući razlozi za nekonzistentne literaturne podatke su rizik lošeg uzorkovanja (tehnika uzimanja uzorka i transport uzorka do laboratorije), odsustvo standarda u pogledu količine dentalnog plaka i lokalizacije uzorkovanja, kao i greške u izvođenju ureaza testa (vreme očitavanja). U ovom istraživanju uzorkovanje iz dentalnog plaka i želuca i uzimanje krvi za

serološku analizu rađeno je u istoj poseti sa minimalnim vremenskim razmakom (15-tak minuta). Poštovane su sve preporuke u vezi sa transportom i izvođenjem metoda detekcije *H. pylori* radi maksimalne pouzdanosti rezultata.

Korelacija nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i želucu pre i posle terapije bila je statistički značajna u odnosu na patohistološki nalaz, ureaza test i kulturu bakterije. Ovaj rezultat ukazuje, ne samo na efikasnost eradikacione terapije na želudačnu infekciju, već i na uspešnu eliminaciju *H. pylori* iz dentalnog plaka kao rezervoara za moguću reinfekciju gastrične mukoze. Uprkos nalazima meta-analize Bouzianae i sar. (2012.) Songa i Ananda sa saradnicima [2013, 2014) da mehaničko uklanjanje supra- i subgingivalnog dentalnog plaka smanjuje rizik od reinfekcije za 63%, rezultati ovog istraživanja ukazuju da mehaničko uklanjanje dentalnog plaka nije od presudnog značaja za nalaz *H. pylori* u dentalnom plaku nakon eradikacione terapije.

Vrednosti specifičnih IgG antitela u pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama bile su značajno veće pre terapije kod pacijenata starijih od 50 godina u odnosu na pacijente mlađe od 50 godina. Ovaj rezultat je saglasan sa rezultatom Wilcoxa i sar. (1996.).

U ovom istraživanju dobijena je bolja osetljivost kako za brzi uraza test (92,2%) tako i za kulturu bakterija (95,3%), nego specifičnost za brzi uraza test (61,7%) i za kulturu bakterije (89,4%) u dentalnom plaku. Ovakvi rezultati ukazuju da je veća osetljivost, a manja specifičnost ovih testova, odnosno da daju mali procenat lažno pozitivnih, ali ne daju lažno negativne rezultate.

U literaturi postoji malo podataka o osetljivosti i specifičnosti testova za detekciju *H. pylori* u dentalnom plaku. Gürbüz i sar. (2003.) su dobili osetljivost oko 90%, a specifičnost oko 43% za brzi ureaza test u dentalnom plaku, što je u saglasnosti sa nalazom iz ovog istraživanja.

D. Objavljeni radovi

1. Latković, M., Ranin, L., Teodorović, N. and Andjelković, M. (2016). Eradication of *Helicobacter pylori* in patients without gastric symptoms suffering from recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Vojnosanitetski pregled DOI: 10.2298/VSP151014113L*

E. Zaključak i predlog komisije

Doktorska disertacija pod naslovom “*Helicobacter pylori* u dentalnom plaku kod pacijenata sa oboljenjem želuca i duodenuma” dr Marine Latković predstavlja značajan i originalan naučni doprinos u rasvetljavanju problematike upredne analize nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i nalaza *H. pylori* u želucu.

Na osnovu rezultata ove doktorske disertacije može se zaključiti da postoji korelacija nalaza *H. pylori* u dentalnom plaku i nalaza *H. pylori* u želucu.

Bolja osetljivost nego specifičnost testova za detekciju *H. pylori* iz dentalnog plaka otvara mogućnost da se jednostavnom i ekonomski prihvatljivom metodom ne propuste pacijenti potencijalni nosioci infekcije *H. pylori* te se brzi ureaza test iz dentalnog plaka može preporučiti kao skrining test.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog, kliničkog istraživanja, sa precizno definisanim ciljevima, originalnim naučnim pristupom, savremenom metodologijom rada, adekvatno prezentovanim i kritički diskutovanim rezultatima i jasno uobličenim zaključcima.

Na osnovu prezentovanog izveštaja, Komisija smatra da je kandidatkinja u potpunosti odgovorila na zadate ciljeve disertacije i zbog toga sa zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivan izveštaj Komisije za ocenu doktorske disertacije dr Marine Latković i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 04. jul, 2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Branislav Karadžić

Prof. dr Branko Brmbolić

Prof. dr Lazar Ranin

