

ПРИМЉЕНО			
Орг.јед.	Број	06-10	2023
05	10322		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-681/63 од 14.09.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Сање Вујовић** и предложених ментора за израду докторске дисертације под називом:

„Утицај оралних промена и симптома на квалитет живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Марина Костић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. **Доц. др Дејана Ружић Зечевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
3. **Проф. др Радмила Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Сања Вујовић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Сјегренов синдром је хронично, инфламаторно, аутоимуно обољење које се карактерише фокалном лимфоцитном инфилтрацијом егзокриних жлезда и других ткива, што се клинички манифестује сувоћом усне дупље (ксеростомија) и очију (ксерофталмија). Током година, обољење напредује, доводећи до разарања жлезданог ткива и последичног смањења или потпуног престанка секреције саливе и суза. Код пацијената је присутан значајан број оралних манифестација као и поремећаји других органских система (артритис, васкулитис, пнеумонија, гломерулонефритис, неуролошка обољења, лимфом, примарна билијарна цироза). Различит спектар симптома и компликација чини Сјегренов синдром комплексним обољењем које у значајној мери утиче на квалитет живота.

Претходне студије су указале на бројне факторе који су повезани са квалитетом живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом а међу најважнијим су бол, замор, анксиозност, депресија и ксеростомија. Ксеростомија узрокује појаву различитих оралних промена и симптома (улцерације, стоматитис, атрофичне промене, проблеми са мастикацијом, гутањем и говором, халитоза, поремећаји укуса, гљивичне инфекције, каријес) који могу имати негативан утицај на све домене квалитета живота.

Квалитет живота повезан са здрављем је мултидимензионалан концепт који представља личну процену особе о утицају болести, терапије или неге на њено функционисање кроз физички, психички и социјални аспект живота. Тренутно постоји само један специфичан упитник за процену квалитета живота повезаног са здрављем пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (*The Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life - PSS-QoL*), који је неопходно превести на српски језик и валидирати како би се могао користити у клиничкој пракси и будућим студијама, што ће бити један од циљева овог истраживања. То би унапредило здравствену заштиту ове популације и допринело бољем разумевању свих проблема са којима се сусрећу а који у великој мери ремете њихово свакодневно функционисање.

У целини узев, знања о модалитетима квалитета живота код особа са примарним Сјегреновим синдромом код којих постоје значајне промене у усној дупљи су још увек раритетна. Такође, није довољно помно испитиван утицај других, придружених чинилаца попут различитих клиничких манифестација оралних промена, клиничких особитости саме болести, лекова и других терапијских стратегија. Зато је примарни циљ ове студије да детаљно проучи поменуте аспекте у популацији пацијената који болују од примарног Сјегреновог синдрома.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Очекује се да ће резултати овог истраживања имати непосредни научни и практични допринос јер ће помоћи у бољем разумевању споне између оралног здравља и

квалитета живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом. Коришћењем стандардизованих скала биће прецизно квантификован утицај оралних промена и симптома на њихово свакодневно функционисање што ће обезбедити значајна сазнања о физичкој, психолошкој и социјалној димензији квалитета живота ове популације. Такође, биће идентификоване оралне манифестације које у највећој мери негативно утичу на њихов квалитет живота што ће имати и практични значај приликом планирања дијагностичких и терапијских протокола. Резултати студије ће, такође, утврдити који социо-демографски, клинички и терапијски фактори су независно удружени са бољим квалитетом живота и омогућиће прецизну процену њиховог утицаја и међусобних интеракција. Поред тога, очекује се да ће српска верзија PSS-QoL упитника показати задовољавајуће психометријске карактеристике и да ће, сходно томе, моћи да се успешно користи како у клиничком окружењу тако и у будућим научним истраживањима.

Увођење евалуације квалитета живота у свакодневну клиничку праксу могао би да буде кључни корак у стратегији унапређења здравствене заштите особа оболелих од примарног Сјегреновог синдрома а примена специфичног упитника за његову процену би умногоме допринела побољшању исхода лечења.

2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

Наслов:

Утицај оралних промена и симптома на квалитет живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом

Циљеви:

Примарни циљ: Утврдити да ли су оралне промене и симптоми фактор који значајно утиче на параметре квалитета живота повезаног са здрављем испитаника са примарним Сјегреновим синдромом.

Секундарни циљеви:

- 1) Утврдити врсту и учесталост промена и симптома у усној дупљи код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом.
- 2) Утврдити стање потпорног апарата зуба и ниво оралне хигијене свих испитаника користећи одговарајуће индексе - *Community Periodontal Index of Treatment Need (CPITN)*, плак индекс, гингивални индекс и индекс крварења гингиве.
- 3) Утврдити навике везане за орално здравље код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом.

- 4) Утврдити утицај социо-демографских карактеристика болесника, клиничких манифестација примарног Сјегреновог синдрома и других фактора на исходе квалитета живота.
- 5) Извршити превођење, транскултуролошку адаптацију и процену психометријских карактеристика PSS-QoL упитника за српско говорно подручје.
- 6) Предложити дијагностичке, превентивне и терапијске мере за обољења усне дупље код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, у циљу побољшања њиховог квалитета живота.

Хипотезе

Примарна хипотеза: Оралне промене и симптоми код испитаника са примарним Сјегреновим синдромом значајно су удружени са смањењем квалитета њиховог живота тј. испитаници са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи имају лошији квалитет живота повезан са здрављем.

Секундарне хипотезе:

- 1) Код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом биће забележене различите оралне промене и симптоми, са већом или мањом учесталашћу.
- 2) Испитаници са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи имају веће вредности индекса за процену стања потпорног апарата зуба и лошију оралну хигијену.
- 3) Испитаници са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи имају лошије навике везане за орално здравље.
- 4) Поједини социо-демографски, клинички и терапијски чиниоци значајно модификују утицај оралних промена и симптома на квалитет живота испитаника са примарним Сјегреновим синдромом.
- 5) Српска верзија PSS-QoL упитника показаће задовољавајуће психометријске карактеристике на узорку пацијената са примарним Сјегреновим синдромом.
- 6) Одређене дијагностичке, превентивне и терапијске мере за обољења усне дупље код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом довешће до побољшања њиховог оралног здравља и последично свих аспеката квалитета живота.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање ће бити реализовано као клиничка опсервациона студија, са проспективним праћењем и прикупљањем података, по дизајну случај - контрола.

2.4.2. Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључени пацијенти са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома који се лече у оквиру Клинике за реуматологију и других организационих јединица Универзитетског клиничког центра Крагујевац. Дијагноза основне болести ће бити постављена од стране надлежног ординаријуса, према важећим критеријумима, а оралних промена од стране доктора стоматологије.

Дизајн студије подразумева постојање две групе испитаника. Прву групу (контрола) ће чинити пацијенти са субјективним тегобама (ксеростомија) и оралним променама које су директна последица хипосаливације (сува слузокожа усне дупље, сув језик са или без фисура) док ће у другој групи (случај) бити пацијенти који поред наведених имају додатне патолошке промене (ексфолијативни хеилитис, ангуларни хеилитис, афте, улцерације, гингивитис, каријес, географски језик, гљивичне инфекције...) и симптоме (поремећај укуса, жарење и пецкање, проблеми са жвакањем, гутањем, говором и ношењем протетских надокнада) у усној дупљи.

Класификација испитаника ће се спроводити сходно дијагностичким критеријумима Америчког колеџа за реуматологију и Европске лиге против реуматизма.

2.4.3. Узорковање

Укључивање у студију биће спровођено сукцесивно, према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана студије па надаље, до дана када ће бити постигнут укупан број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка.

Критеријуми за укључивање: одрасли испитаници са потврђеном дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома на основу критеријума Америчког колеџа за реуматологију и Европске лиге против реуматизма (ACR/EULAR), мушког или женског пола, животне доби 18 година или старији, који дају добровољни пристанак за учешће у студији уз пуну обавештеност и код којих не постоје други чиниоци који ометају успешно учешће у студији.

Критеријуми за искључивање: испитаници млађи од 18 година, анамнеза карцинома главе и врата, радиотерапија у пределу главе и врата, хемиотерапија, придружена системска обољења везивног ткива, рекурентни орални мукозитис који није последица Сјегреновог синдрома, тежак облик гастроэзофагеалне рефлуксне болести, активно пушење, хронична конзумација алкохола, медикаменти који утичу на лучење пљувачке (антидепресиви, антипсихотици, анксиолитици и антипаркинсонци).

Сви испитаници ће пре укључивања у студију бити упознати са студијским процедурама усменим и писаним путем и потписаће добровољни информисани пристанак. За извођење овог истраживања добијена је сагласност Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Крагујевац (број одлуке 01/20-657).

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Примарна зависна варијабла биће вредност скорa инструмента *Oral Health Impact Profile - 14 (OHIP-14)* којим се мери утицај оралног здравља на квалитет живота (примарни исход) док ће примарна независна варијабла бити присуство оралних промена и симптома.

Секундарне зависне варијабле биће вредности скорова који указују на квалитет живота евалуиран скалама *Short Form - 36 (SF-36)*, *EuroQoL-5D (EQ-5D)* и *FACIT - Fatigue* и вредност скорa *EULAR SS Patient Reported Index (ESSPRI)* инструмента, којим се квантификују кључне субјективне тегобе које прате примарни Сјегренов синдром.

Секундарне независне варијабле биће вредности стоматолошких индекса за процену стања потпорног апарата зуба и нивоа оралне хигијене (СПИТН, плак индекс, гингивални индекс и индекс крварења гингиве), вредност скорa скале *Xerostomia Inventory* и вредност *EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)* индекса за евалуацију активности болести.

Збуњујуће варијабле ће бити социо-демографске карактеристике (пол, године животне доби, индекс телесне масе, ниво образовања, брачни статус, запосленост), окуларне и екстрагландуларне манифестације основне болести, придружена хронична обољења (*Charlson Comorbidity Index*), дужина трајања болести, примењена фармакотерапија (антималарици, кортикостероиди, аналгетици, примена вештачких суза и вештачке пљувачке), лабораторијски параметри (брзина седиментације еритроцита, концентрација С-реактивног протеина, ниво имуноглобулина IgG, IgA и IgM, компоненте комплемента C3 и C4, број леукоцита, вредност реуматоидног фактора (RF), титар антинуклеарних антитела (ANA)), животне навике (физичка активност, конзумирање алкохола) и навике везане за орално здравље.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка одређена је на основу података о просечним вредностима ОНП-14 упитника за експерименталну ($26,78 \pm 14$) и контролну ($19,1 \pm 13,4$) групу у студији сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат узимајући алфа (α) од 0,05 и снагу студије од 0,8 за *Independent Samples T* тест (два независна узорка), упоређујући групе између себе (у оба смера), у статистичком програму *G*Power* (v3.1.9.7). На основу претходно наведене очекиване снаге студије, вероватноће грешке првог типа и односа расподеле 1:1, за ово истраживање адекватна величина узорка износи 102 пацијента.

Протоколом истраживања је предвиђено да се на половини укључених испитаника уради међуанализа. У случају да се докаже статистичка значајност за варијаблу примарног исхода размотриће се завршетак студије.

2.4.6. Статистичка анализа

За статистичку обраду података биће коришћен стандардни програмски пакет *IBM SPSS v22.0*. *Kolmogorov-Smirnov* тест биће употребљен за испитивање нормалности дистрибуције података. Категоријске варијабле биће изражене као бројеви и проценти, а нумеричке као средња вредност и стандардна девијација (SD) или медијана и интерквartilни распон (IQR), у зависности од природе варијабле. *Chi-square* или *Fisher's exact* тест биће коришћени за упоређивање категоријских варијабле. Нумеричке варијабле, у зависности од броја узорачких група, биће поређене *Independent Samples T* тестом и *One-Way ANOVA* тестом или *Mann-Whitney U* тестом и *Kruskal-Wallis* тестом. Корелациони тестови (*Pearson's* и *Spearman's*) биће коришћени за одређивање нивоа повезаности између варијабле од интереса. Утицај статистички значајних варијабле на исходе квалитета живота биће процењен вишеструком линеарном регресијом. Статистичка значајност вероватноћа испитиваних разлика у вредностима варијабле између студијских група биће претпостављена за $p < 0.05$.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Значај ове студије огледа се у дубљем разумевању комплексне интеракције између аутоимуног обољења као што је примарни Сјегренов синдром, оралног здравља и квалитета живота. Закључци проистекли из овог истраживања могу бити кључни за унапређење већ постојећих знања о примарном Сјегреновом синдрому и сродним стањима, што потенцијално може резултовати напретком на пољу дијагностике и терапије. Епидемиолошки подаци о преваленци оралних промена и симптома код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом могу помоћи у идентификовању потенцијалних фактора ризика за настанак специфичних манифестација у усној дупљи и бољем разумевању механизма њиховог настанка. Такође, фокусирањем на утицај који оралне промене и симптоми имају на квалитет живота, указује се на фундаментални допринос оралног здравља целокупном здравственом стању али и општем благостању пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, што може довести до развоја персонализованих и последично, ефикаснијих терапијских протокола. Поред тога, превод на српски језик, адаптација и валидација специфичног упитника за процену квалитета живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом ће омогућити свеобухватнија и прецизнија мерења овог исхода у будућим клиничким истраживањима али и у свакодневној пракси, обезбеђујући боље разумевање потреба пацијената, праћење прогресије обољења и процену ефикасности примењене терапије. Сазнања добијена из ове студије могу потенцијално инспирисати истраживања на тему иновативних третмана али и развој стратегија које ће помоћи пацијентима да се носе са емоционалним и социјалним импликацијама живота са овим обољењем.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Тема докторске дисертације и планирано истраживање су оригинални јер се досадашња истраживања нису бавила детаљном анализом утицаја оралних промена и симптома на различите аспекте квалитета живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом користећи истовремено и опште и специфичне инструменте.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Сања Вујовић, доктор стоматологије, рођена 29.12.1994. године у Крагујевцу. Основну школу „Светозар Марковић“ и Прву крагујевачку гимназију завршила је као носилац Вукове дипломе. Факултет медицинских наука, смер Интегрисане академске студије стоматологије, уписала је школске 2013/2014. године а дипломирала 2018. године са просечном оценом 9,79, као студент генерације. Током студирања била је вишеструки стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја и Министарства омладине и спорта - Фонд за младе таленте „Доситеја“. Постдипломске студије на Факултету медицинских наука, изборно подручје Истраживања у стоматологији, уписала је школске 2018/2019. године, а усмени докторски испит положила 18.07.2020. године са оценом 10. Од априла 2019. године запослена је на Факултету медицинских наука, најпре у звању истраживача приправника МПНТР-а, затим од новембра 2021. године као доктор стоматологије у ОЈ Завод за стоматологију Факултета медицинских наука, а од јуна 2023. године је у звању сарадника у настави за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина. Кандидат, Сања Вујовић, објавила је 7 радова категорије М20. Као први аутор објавила је један рад категорије М51, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

1. **Vujović S**, Desnica J, Stanišić D, Ognjanović I, Milenković J, Stevanović M, Rosić G, Jovičić N, Milovanović D. Systemic diseases with oral manifestations and their impact on health-related quality of life. Ser J Exp Clin Res. 2021; doi: 10.2478/sjecr-2021-0074. **M51**

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације предложени су проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и доц. др Момир Стевановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина. Оба предложена коментора испуњавају све услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

проф. др Драган Миловановић

1. Matic S, **Milovanovic D**, Mijailovic Z, Djurdjevic P, Sazdanovic P, Stefanovic S, Todorovic D, Popovic S, Vitosevic K, Vukicevic V, Vukic M, Vukovic N, Milivojevic N, Zivanovic M, Jakovljevic V, Filipovic N, Baskic D, Djordjevic N. IFNL3/4 polymorphisms as a two-edged sword: An association with COVID-19 outcome. *J Med Virol.* 2023; 95(2): e28506.
2. Slovic ZS, Vitosevic K, Todorovic DVL, Jovanovic M, Mihajlovic F, **Milovanovic DR**, Mihaljevic OB, Todorovic MS. The prevalence of alcohol in road traffic accidents fatalities in Central Serbia. *Iran J Public Health.* 2022; 51(8): 1906-1908.
3. Nikolic-Turnic TR, Mijailovic S, Nikolic M, Dimitrijevic J, Milovanovic OZ, Djordjevic K, Folic MM, Tasic Lj, Reshetnikov VA, Mikerova M, **Milovanovic DR**, Jakovljevic VLj. Attitudes and opinions of biomedical students: digital education questionnaire. *Sustainability.* 2022; 14(15): 9751.
4. Milenkovic J, Vasiljevic M, Jovicic N, **Milovanovic D**, Selakovic D, Rosic G. Criteria for the classification of the interradicular septum shape in maxillary molars with clinical importance for prosthetic-driven immediate implant placement. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(6): 1432.
5. Šušteršič T, Blagojević A, Cvetković D, Cvetković A, Lorencin I, Šegota SB, **Milovanović D**, Baskić D, Car Z, Filipović N. Epidemiological predictive modeling of COVID-19 infection: development, testing, and implementation on the population of the Benelux Union. *Front Public Health.* 2021; 9: 727274.

доц. др Момир Стевановић

1. Vujović S, Desnica J, Stanišić D, Ognjanović I, **Stevanovic M**, Rosic G. Applications of biodegradable magnesium-based materials in reconstructive oral and maxillofacial surgery: A review. *Molecules.* 2022; 27(17): 5529.
2. Vujović S, Marjanović D, **Stevanović M**, Bijelić B, Đorđević V, Staletović D, Joksimović E, Desnica J. Possible association between Covid-19 caused stress and periodontal health - a pilot study. *Srp Arh Celok Lek.* 2022; 150(7-8): 384-389.
3. Obradović R, Vujović S, Desnica J, **Stevanović M**, Stanišić D, Ognjanović I, Mikić M, Bijelić B, Šubarić Lj, Đorđević V. Low-level laser efficiency in reparation of bone defects. *Srp Arh Celok Lek.* 2023; 151 (1-2): 21-25.
4. **Stevanović M**, Vujović S, Mladenović R, Mikić M, Vasović M. Decompression procedure as a successful initial approach to large maxillary dentigerous cyst in 12-year-old boy - A case report. *Vojnosanit pregl.* 2023; 80(1): 78-81.

5. Desnica J, Vujovic S, Stanisic D, Ognjanovic I, Jovicic B, **Stevanovic M**, Rosic G. Preclinical Evaluation of Bioactive Scaffolds for the Treatment of Mandibular Critical-Sized Bone Defects: A Systematic Review. Applied Sciences. 2023; 13(8): 4668.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија; Пародонтологија и орална медицина.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Марина Костић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. **Доц. др Дејана Ружић Зечевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
3. **Проф. др Радмила Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан.

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Сање Вујовић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.


Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада кандидата Сање Вујовић, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Сање Вујовић под називом: „Утицај оралних промена и симптома на квалитет живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Марина Костић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник



2. **Доц. др Дејана Ружић Зечевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан



3. **Проф. др Радмила Обрадовић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Орална медицина и пародонтологија, члан



У Крагујевцу,
септембар 2023. године