

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Број:	05	15017/1-1	29.11.19	Сведност
-------	----	-----------	----------	----------

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-754/14 од 02.10.2019. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидаткиње др Александре Мишић под називом:

„Фрактална и текстурална анализа структурних промена површина оралних ткива и процена оралног здравља код HIV инфицираних особа“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;
2. **Проф. др Биљана Љујић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан;
3. **Проф. др Александра Лукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничке стоматолошке науке, члан;
4. **Проф. др Миодраг Лукић**, професор емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
5. **Академик проф. др Зоран Поповић**, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физичка електроника, 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

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Александра Мишић рођена је 28.02.1991. године у Крагујевцу, Република Србија. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију – друштвено језички смер завршила је у Крагујевцу. Факултет медицинских наука у Крагујевцу уписала је школске 2010/2011 године, а дана 27.06.2015. године завршила је интегрисане академске студије другог степена на студијском програму Интегрисане академске студије стоматологије са просечном оценом 9.41 и стекла звање доктор стоматологије. Након завршених студија обавила је обавезан приправнички стаж и положила стручни испит 29.06.2016. године. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала је школске 2015/2016 године. Тренутно је студент треће године са положеним усменим докторским испитом, изборно подручје, Матичне ћелије у биомедицинским наукама. Била је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја за докторске академске студије, 2016. године. Специјалистичке студије из гране медицине Орална хирургија уписала је 01.12.2017. године. Тренутно је на другој години специјалистичког стажа. У зимском семестру школске 2015/2016 године и у зимском семестру 2016/2017 године била је ангажована на студијском програму Интегрисаних академских студија стоматологије, Факултет медицинских наука у Крагујевцу, на месту фацилитатора за ужу научну област Ортопедија вилица. Од школске 2016/2017 године запослена је као сарадник у настави, а од школске 2018/2019 као истраживач-приправник за ужу научну област Орална хирургија на Интегрисаним академским студијама стоматологије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Фрактална и текстуална анализа структурних промена површина оралних ткива и процена оралног здравља код HIV инфицираних особа“

Предмет: Испитивање утицаја HIV инфекције на карактеристике структурних промена површина оралних ткива

Хипотеза: HIV инфекција има утицај на структурне промене површина оралних ткива и постоји значајна корелација између стадијума HIV инфекције, примене, дужине примене антиретровирусне терапије и структурних промена површина оралних ткива

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидаткиња је као први аутор објавила један рад у целини у часопису категорије M23 на једном од водећих светских језика, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

Mišić A, Živanović S, Radović M, Papić M, Popović M. Unusual anatomy of permanent maxillary and mandibular molars: Case reports. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(7-8):475-478.
M23

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Вирус хумане имунодефицијенције, (енгл. *Human Immunodeficiency Virus*, HIV) припада породици ретровируса. HIV има тропизам за CD4+ Т лимфоците који су кључне ћелије целуларног имунског одговора домаћина. Када услед инфекције HIV-ом број CD4+ Т лимфоцита падне испод 200/mm³ развија се синдром стечене имунодефицијенције (енгл. *Acquired Immunodeficiency Syndrome – AIDS*) као терминални стадијум развоја болести. *Montagnier* и *Gallo* су први пут изоловали HIV 1983. године, који је врло брзо достигао епидемијске размере. Према подацима Института за јавно здравље Србије од 1984. до краја 2018. године у Републици Србији регистроване су 3854 особе инфициране HIV-ом, од којих се код 1967 развио AIDS, док је 1255 особа умрло. Захваљујући антиретровирусној терапији (енгл. *antiretroviral therapy*, ART), HIV инфекција не мора више да се сматра терминалном болешћу и животни век ових болесника је значајно продужен.

Процењује се да око 90% инфицираних HIV-ом има најмање једну оралну манифестацију за време трајања болести. Промене у усној дупљи могу представљати прве клиничке знаке HIV инфекције. Оралне манифестације у току HIV инфекције могу се поделити у три групе: оралне лезије у директној вези са HIV инфекцијом (кандидијаза, орална власаста леукоплакија, Капошијев сарком, Нехочкински лимфом, одређена пародонтална обољења), оралне лезије ређе повезане са HIV инфекцијом (одређене

бактеријске и вирусне инфекције, некротизирајући стоматитис, обољења пљувачних жлезда) и оралне лезије изузетно ретко повезане са HIV инфекцијом (одређене вирусне, бактеријске и гљивичне инфекције, изузев кандидијазе, рекурентни афтозни стоматитис, неуролошка обољења, епителоидна ангиоматоза, различите реакције на лекове).

Фрактална геометрија је математички модел, који је 1970. године основао *Mandelbrot*. Она омогућава тачну анализу структурних особина природних предмета. Увођењем фракталне анализе у медицинске науке постало је могуће уочити промене у структури ткива и ћелија које настају као последица неког физиолошког или патолошког процеса попут инфилтрације, инфламације, трауме. Текстурална анализа индиректно одређује структурну деградацију ткива током различитих патолошких процеса. Текстурални параметри могу бити сензитивни показатељи структурне деградације и неуређености ткивне архитектуре.

2.5.Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Значај студије огледа се у указивању на проблеме који особе инфициране HIV-ом имају са оралним здрављем уз евентуални предлог дијагностичких и прогностичких мера за болести усне дупље и стадијум HIV инфекције у циљу побољшања квалитета живота и правовременог лечења.

Циљ истраживања

Основни циљ истраживања је испитивање утицаја HIV инфекције на карактеристике структурних промена површина оралних ткива. У складу са основним циљем постављени су се следећи експериментални задаци:

Испитивање:

1. Утицаја HIV инфекције на структурне промене површина оралних ткива у поређењу са неинфицираним контролама;
2. Корелације између стадијума HIV инфекције и структурних промена површина оралних ткива код HIV инфицираних особа;
3. Утицаја антиретровирусне терапије на структурне промене површина оралних ткива код HIV инфицираних у поређењу са HIV инфицираним пре започињања терапије;

4. Корелације између дужине трајања антиретровирусне терапије и структурних промена површина оралних ткива код HIV инфицираних особа;

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Добро је познато да HIV инфекција може дуго година да протиче без знакова и симптома због чега и даље постоје тешкоће у раном препознавању. Како нису доступни подаци о анализи структурних промена површина оралних ткива HIV инфицираних, поставља питање да ли би метода фракталне анализе допринела откривању HIV инфекције и утврђивању фактора ризика за развој опортунистичких тумора усне дупље.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Истраживање је осмишљено као клиничка опсервациона студија, студија случај-контрола.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживањем ће бити обухваћено 60 пацијената Инфективне клинике Клиничког центра Крагујевац којима је пре почетка извођења студије дијагностикована HIV инфекција ELISA тестом (енгл. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) и потврђена Western Blot тестом. Планирано је да студија обухвати пацијенте оба пола, старости између 18-65 година, без обзира на тренутни стадијум болести и терапију. Контролну групу чиниће 60 здравих добровољаца без знакова системских обољења који ће пристати на тестирање на HIV, а регрутоваће се међу људима сличне полне и старосне структуре. Истраживање је одобрено одлуком бр. 01/19-1590, Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац. Планирано је да се истраживање обави у временском периоду од јануара 2020. године до децембра 2020. године.

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени пацијенти са претходно постављеном дијагнозом HIV инфекције (ELISA, Western Blot) без обзира на тренутну тежину болести и терапију, као и здрави добровољци који ће пристати на тестирање на HIV. Критеријуми за искључивање

биће пацијенти млађи од 18 година, тренутно присуство системских обољења, аутоимунских и инфективних болести, осим HIV-а. Искључени ће бити и пацијенти са дијабетес мелитусом, на хроничној терапији антиинфламаторним и кортикостероидним лековима, пацијенти на антибиотској терапији и који користе препарате на бази хлорхексидин диглуконата. Групе пацијената формираће се на основу: стадијума болести који је одређен према броју CD4+ лимфоцита/mm³ (група I са бројем CD4+ лимфоцита/mm³ ≥ 201 и група II са бројем CD4+ лимфоцита/mm³ ≤ 200); примене антиретровирусне терапије и дужине њеног трајања (краће од пет година и дуже од пет година). Сви пацијенти ће дати информисани пристанак о учешћу у истраживању.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле: Присуство HIV инфекције, антиретровирусна терапија.

Зависне варијабле: Структурне промене површина оралних ткива, орални статус.

Збуњујуће варијабле: Дужина трајања HIV инфекције, лоше навике у исхрани, пушење, конзумација алкохола

Испитивање оралног статуса

У оквиру клиничких истраживања узимаће се детаљна анамнеза и биће урађен интраорални клинички преглед. Анамнестичким подацима биће евидентирани сви битни детаљи из медицинске и стоматолошке историје, као и основни подаци као што су пол, старост, занимање, ниво образовања, социоекономски показатељи. Узимаће се и подаци о оралној хигијени, присуству лоших навика и парафункција као и о начину исхране.

Стоматолошким прегледом биће прикупљени подаци о стању чврстих и меких оралних ткива, стању пародонцијума, као и о стању оралне хигијене. Бележиће се вредности индекса који оцртавају стање здравља чврстих и меких зубних ткива као што су: гингивални индекс по *Loe-Silness*-у (енгл. *Gingival Index*, GI), индекс крварења гингиве (енгл. *Gingival Bleeding Index*, GBI), пародонтални индекс са проценом потреба лечења (енгл. *Community Periodontal Index of Treatment Needs*, CPITN), затим индекс оралне хигијене по *Greene-Vermillion*-у, плак индекс по *Loe-Silness*-у (енгл. *Plaque Index*, PI). Каријес ће бити дијагностикован инспекцијом и сондирањем, а за процену распрострањености каријеса користиће се *Klein-Palmerov* систем КЕП (К-Каријес, Е-

Екстрахован зуб, П-Пломбиран зуб), и одговарајући индекси: каријес индекс особа (КИО), каријес индекс зуба (КИЗ), каријес индекс просек (КИП).

Фрактална и текстуална анализа

Уз помоћ микроскопске камере (*Levenhuk DTX 90, Digital Microscope, Levenhuk USA*) фотографисаће се орална ткива, а затим ће се применом методе фракталне анализе, која ће се обавити на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу, анализирати структурне промена површина оралних ткива

Фракталном анализом биће израчунате вредности фракталне димензије и лакунарности. Фрактална димензија представља индикатор за комплексност анализираних структуре, док је показатељ броја и величине лакуна, односно празних поља у фракталној структури, лакунарност. Анализа задатих параметара обавиће се на основу серије интраоралних фотографија направљених интраоралном камером. За израчунавање фракталних параметра користиће се *ImageJ* софтвер Националног института за здравље *SAD, (NIH, Bethesda Maryland, SAD)* и његов подпрограм *FracLac (Charles Sturt University, New South Wales, Victoria, Australia)*.

Текстуална анализа биће урађена помоћу *GLCM* (енгл. *Grey level co-occurrence matrix*) методе, која квантификује структурне промене ткива. Интраоралне фотографије биће конвертоване у 8-битни црно-бели (енгл. *grey scale*) формат, а потом ће се свакој резолуционој јединици доделити вредност на основу 8 различитих интензитета сиве боје (укључујући и црну и белу). За све комбинације парова резолуционих јединица примењиваће се статистика другог реда. Коришћењем ове методе на анализираним структурама биће одређени следећи параметри: ангуларни други моменат (енгл. *Angular second moment, ASM*, индикатор униформности), инверзни моменат разлике (енгл. *Inverse difference moment, IDM*, индикатор хомогености), текстуална варијанса (*VAR*), текстуални контраст (*CON*) и текстуална корелација (*COR*) и ентропија (*ENT*). Дати параметри биће израчунати у *ImageJ* програму уз помоћ *MATLAB* програмског кода.

Лабораторијска истраживања

Лабораторијски део истраживања ће подразумевати:

- Тестирање здравих добровољаца на HIV помоћу ELISA теста

- Одређивање броја CD4+ Т лимфоцита/mm³ у периферној крви код HIV инфицираних проточном цитометријом (енгл. *flow cytometry*)
- Реакција ланчане полимеризације у реалном времену (енгл. *Real-time Polymerase Chain Reaction – RT-PCR*) – одређивање HIV RNK
- Одређивање серолошког профила на *Ebstein-barr virus* (EBV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpes simplex virus* (HSV), *Varicella zoster virus* (VZV) и *Treponema pallidum* HIV инфицираних особа и здравих добровољаца
- Микробиолошке анализе: брис језика, ждрела и букалне слузнице HIV инфицираних особа и здравих добровољаца

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је на основу података о вредностима фракталне димензије уобичајене и диспластичне оралне слузокоже, у студији сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат узимајући алфа (α) од 0.05 и снагу студије од 0.8 за Студентов Т тест (два независна узорка), упоређујући групе између себе (у оба смера), према статистичком програму G*Power v3.1. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број пацијената према групама и он износи 43 за сваку од група. Овакав узорак студије претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (Студентов Т тест за два независна узорка) између две групе испитаника, са снагом студије $\geq 80\%$.

2.7.6. Статистичка анализа

Добијени подаци биће анализирани у статистичком програму SPSS (енгл. *Statistical Package for the Social Sciences, version 20.0, USA*). Атрибутивна обележја посматрања биће описана апсолутним и релативним бројевима, а нумеричка обележја мерама централне тенденције и мерама варијабилитета. За процену вредности параметара за популацију, а на основу вредности израчунатих у узорку користиће се 95%-ни интервал поверења. Атрибутивна обележја посматрања у различитим групама поредиће се помоћу χ^2 теста. Одабир статистичких тестова, за нумеричка обележја зависиће од нормалности расподеле података. *Kolmogorov-Smirnov* тест користиће се за испитивање нормалности расподеле података. У случају постојања нормалне расподеле, за поређења параметара између

испитиваних група користиће се Студент-ов Т тест и ANOVA, а *Mann-WhitneyU* и *Kruskal-Wallis* тест у случају непостојања нормалне расподеле. За процену повезаности испитиваних параметара, а зависно од постојања нормалне расподеле, користиће се анализе биваријатне корелације према *Pearson*-у или *Spearman*-у. Сви резултати ће бити представљени табеларно и/или графички

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће резултати студије указати на постојање корелације између стадијума HIV инфекције и структурних промена површина оралних ткива. Такође, очекује се утврђивање постојања корелације и између примене одређене антиретровирусне терапије, њеног трајања и постојања структурних промена површина оралних ткива. Резултати студије ће помоћи у раном препознавању HIV инфекције и утврђивању евентуалних фактора ризика за развој опортунистичких тумора.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Спровешће се клиничка опсервациона студија. Истраживањем ће бити обухваћено 60 особа инфицираних HIV-ом без обзира на тренутни стадијум болести и примену антиретровирусне терапије и 60 здравих контрола. У оквиру испитивања оралног статуса узимаће се анамнеза и биће урађен интраорални клинички преглед. Бележиће се вредности индекса који оцртавају стање здравља чврстих и меких зубних ткива. Применом метода фракталне и текстуралне анализе, анализираће се структурне промена површина оралних ткива. Очекује се да ће резултати студије утврдити постојање корелације између стадијума HIV инфекције, примене антиретровирусне терапије, дужине њене примене и структурних промена површина оралних ткива која може помоћи у раном препознавању и прогнози HIV инфекције, као и раном откривању тумора усне дупље.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се доц. др Биљана Поповска Јовичић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести. Доц. др Биљана Поповска Јовичић испуњава услове за

ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама. Истовремено поседује одговарајуће стручне и научне компетенције које су у вези са предложеном темом.

3.1. Компетентност ментора (навести радове предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације)

1. Raković RI, Radojević DI, Mladenović GK, **Popovska Jovičić DB**, Petrović S, Čanović PP, Čomić RLj, Čanović SP, Bogojeski VJ. Antimicrobial, antioxidant and DNA-binding studies of palladium(II) complexes with different chelate ligands containing nitrogen donor atoms. J Serb Chem Soc. 2018;83(11):1229-42.
2. Čanovic P, **Popovska Jovičić B**, Pavlović M. Malaria in the 21st century - still a threatening problem. Srp Arh Celok Lek. 2019;147(7-8):488-491.
3. Lukic R, Gajovic N, Jovanovic I, Jurisevic M, Mijailovic Z, Maric V, **Popovska Jovicic B**, Arsenijevic N. Potential Hepatoprotective Role of Galectin-3 during HCV Infection in End-Stage Renal Disease Patients. Dis Markers. 2017;2017:6275987.
4. **Popovska Jovičić B**, Čanović P, Gajović O, Raković I, Mijailović. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients. Vojnosanit Pregl. 2016;73(1):5-8.
5. Jakovljevic B.M, Mijailovic D.Z, **Popovska Jovicic D.B**, Canovic S.P, Gajovic M.O, Jovanovic R.M, Petrovic S.D, Milovanovic Z.O, Đorđević D.N. Assessment of Viral Genotype Impact to the Cost Effectiveness and Overall Cost of Care for Peg-Interferon-2a+Ribavirine treated Chronic Hepatitis C patients. Hepat Mon. 2013;13(6):e6750.

4. Научна област дисертације

Медицина, Стоматологија

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Предраг Чановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;
2. Проф. др Биљана Љујић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан;
3. Проф. др Александра Лукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничке стоматолошке науке, члан;
4. Проф. др Миодраг Лукић, професор емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
5. Академик проф. др Зоран Поповић, редовни професор Електротехничког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физичка електроника, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове, Комисија закључује да кандидаткиња др Александра Мишић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука за одобрење теме и израде докторске дисертације.

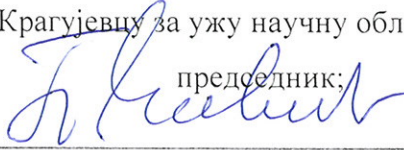
Комисија је утврдила да се ради о оригиналном научном делу које има за циљ да испита утицаја HIV инфекције на карактеристике структурних промена површина оралних ткива. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидаткиње др Александре Мишић: „Фрактална и текстурална анализа структурних промена површина оралних ткива и процена оралног здравља код HIV инфицираних особа“ и одобри њену израду.

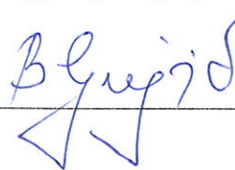
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести,

председник:




2. **Проф. др Биљана Љујић**, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан;



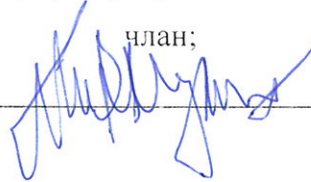
3. **Проф. др Александра Лукић**, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничке стоматолошке науке,

члан;



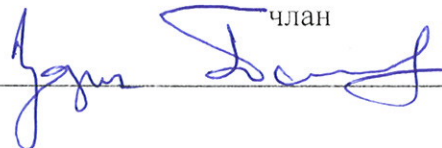
4. **Проф. др Миодраг Лукић**, професор емеритус Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија,

члан;



5. **Академик проф. др Зоран Поповић**, редовни професор Електротехничког
факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физичка електроника,

члан



У Крагујевцу, 09.10.2019. године