



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Сања А. Вујовић Ристић

**УТИЦАЈ ОРАЛНИХ ПРОМЕНА И СИМПТОМА
НА КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНАТА СА
ПРИМАРНИМ СЈЕГРЕНОВИМ СИНДРОМОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Крагујевац, 2024.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Sanja A. Vujović Ristić

**UTICAJ ORALNIH PROMENA I SIMPTOMA NA
KVALITET ŽIVOTA PACIJENATA SA
PRIMARNIM SJEGRENOVIM SINDROMOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Kragujevac, 2024.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Sanja A. Vujović Ristić

**THE IMPACT OF ORAL CHANGES AND
SYMPTOMS ON THE QUALITY OF LIFE OF
PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S
SYNDROME**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор
Име и презиме: Сања Вујовић Ристић
Датум и место рођења: 29.12.1994, Крагујевац, Србија
Садашње запослење: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Докторска дисертација
Наслов: Утицај оралних промена и симптома на квалитет живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом
Број страница: 120
Број слика: 4 слике, 42 графика и 35 табела
Број библиографских података: 240
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски клинички центар Крагујевац; Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицина
Коментор: проф. др Драган Миловановић, редовни професор за ужу научну област Фармакологија и токсикологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Коментор: доц. др Момир Стевановић, доцент за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-967/15, 15.12.2023.

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

Autor
Ime i prezime: Sanja Vujović Ristić
Datum i mesto rođenja: 29.12.1994, Kragujevac, Srbija
Sadašnje zaposlenje: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Doktorska disertacija
Naslov: Uticaj oralnih promena i simptoma na kvalitet života pacijenata sa primarnim Sjegrenovim sindromom
Broj stranica: 120
Broj slika: 4 slike, 42 grafika i 35 tabela
Broj bibliografskih podataka: 240
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Univerzitetski klinički centar Kragujevac; Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Naučna oblast (UDK): Medicina
Komentor: prof. dr Dragan Milovanović, redovni profesor za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu Komentor: doc. dr Momir Stevanović, docent za užu naučnu oblast Parodontologija i oralna medicina Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-967/15, 15.12.2023.

IDENTIFICATION PAGE OF DOCTORAL DISSERTATION

Author
Name and surname: Sanja Vujović Ristić
Date and place of birth: 29.12.1994, Kragujevac, Serbia
Current employment: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Doctoral Dissertation
Title: The impact of oral changes and symptoms on the quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome
No. of pages: 120
No. of images: 4 images, 42 graphs and 35 tables
No. of bibliographic data: 240
Institution and place of work: University Clinical Center Kragujevac; Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
Co-mentor: Prof. dr Dragan Milovanović, full professor for the narrow scientific field of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Co-mentor: Assist. prof. Momir Stevanović, assistant professor for the narrow scientific field of Periodontology and Oral medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Topic Application Date: 26.07.2023.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-967/15, 15.12.2023.

ЗАХВАЛНИЦА

„Захвалност није само највећа од свих врлина, него и мајка свих осталих.“

М.Т. Цицерон

Драгом ментору, проф. др Драгану Миловановићу, захваљујем неизмерно на континуираној подршци и помоћи током дугогодишњег заједничког рада као и на непроцењивим саветима који су уткани у ову докторску тезу. Није постојала препрека која није могла бити савладана уз вођство оваквог ментора!

Доц. др Момиру Стевановићу, ментору, колеги и пријатељу, захваљујем на великом залагању, посвећености и драгоценим стручним саветима приликом израде ове докторске дисертације. Осећам посебно задовољство што сам имала прилику да будем његов први кандидат јер сам сигурна да је ово само почетак блиставе сарадње која је пред нама у годинама које следе!

Проф. др Мирјани Веселиновић и проф. др Александри Лучић Томић захваљујем на великој стручној помоћи и сугестијама током рада са пацијентима на Клиници за реуматологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац.

Драгој куми и колегиници, др Јани Мојсиловић, захваљујем на пријатељским саветима у свим сферама живота.

Својој породици захваљујем на пруженој безусловној љубави током читавог живота. Њихова подршка представља непроцењив ветар у леђа за све животне и академске подухвате а вредности које су ми усадили драгоцени путоказ кроз њих.

Супругу Марку захваљујем на безграничној љубави, разумевању и бодрењу током свих заједничких година. Тек са њим овај успех је комплетан!

АПСТРАКТ

Увод: Примарни Сјегренов синдром је аутоимуно обољење које се клинички одликује сувоћом усне дупље и очију а промене су присутне и на другим органима. Различит спектар симптома и компликација чини примарни Сјегренов синдром комплексним обољењем које у значајној мери утиче на квалитет живота.

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.

Материјал и метод: Истраживање је реализовано као клиничка опсервациона студија, по дизајну случај - контрола. Укључено је 80 испитаника са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома, подељених у две групе, на основу оралног статуса. Детаљно су анализирани: квалитет живота повезан са здрављем, орални статус свих испитаника, стање потпорног апарата зуба, ниво њихове оралне хигијене и навике везане за орално здравље. Поред тога, извршени су превод, транскulturолошка адаптација и процена психометријских карактеристика специфичног упитника за процену квалитета живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (PSS-QoL).

Резултати: Испитаници са оралним променама и симптомима имају лошији квалитет живота у односу на испитанике код којих ове манифестације нису забележене. Српска верзија PSS-QoL упитника показала је задовољавајуће психометријске особине.

Закључак: Оралне промене и симптоми код испитаника са примарним Сјегреновим синдромом значајно су удружени са смањењем квалитета њиховог живота. Мултидисциплинарни приступ у лечењу, који обухвата континуирану стоматолошку заштиту, неопходан је ради постизања бољег оралног здравља и унапређења квалитета живота ове популације.

Кључне речи: примарни Сјегренов синдром, оралне промене, квалитет живота повезан са здрављем.

ABSTRACT

Introduction: Primary Sjogren's syndrome is an autoimmune disease that is clinically characterized by dryness of the oral cavity and eyes. It also affects other organs. A diverse range of symptoms and complications makes primary Sjogren's syndrome a complex disease that significantly impairs the patient's quality of life.

Aim: To determine whether oral changes and symptoms are an important factor that affects the health-related quality of life of subjects with primary Sjögren's syndrome.

Material and method: The research was carried out as a clinical observational study, with a case-control design. Eighty subjects diagnosed with primary Sjögren's syndrome were included, and divided into two groups based on oral status. The following were analyzed: the health-related quality of life, the oral health of all subjects, their periodontal status, the level of their oral hygiene and habits related to oral health. Translation, transcultural adaptation and evaluation of psychometric characteristics of a specific health-related quality of life questionnaire designed for primary Sjögren's syndrome (PSS-QoL) were performed.

Results: Subjects with oral changes and symptoms have a worse health-related quality of life compared to subjects in whom these manifestations were not recorded. The Serbian version of the PSS-QoL questionnaire showed satisfactory psychometric properties.

Conclusion: Oral changes and symptoms in subjects with primary Sjögren's syndrome are significantly associated with a decrease in their quality of life. A multidisciplinary approach to treatment, which includes continuous dental care, is necessary to achieve better oral health and improve the quality of life of this population.

Keywords: primary Sjögren's syndrome, oral manifestations, health-related quality of life.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	2
1.1. Аутоимуне болести.....	2
1.2. Сјегренов синдром.....	3
1.2.1. Примарни Сјегренов синдром	3
1.3. Квалитет живота	18
1.3.1. Квалитет живота и здравље	18
1.3.2. Квалитет живота и орално здравље.....	19
1.3.3. Квалитет живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом	21
1.3.4. Превод, културолошко прилагођавање и психометријско тестирање инструмената за процену квалитета живота	22
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	26
2.1. Циљеви студије.....	26
2.2. Хипотезе студије.....	27
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД	29
3.1. Врста студије.....	29
3.2. Популација, време и место истраживања.....	29
3.3. Јединице посматрања и узорак.....	29
3.4. Извор података и варијабле	30
3.4.1. Инструменти истраживања	31
3.4.2. Лабораторијски параметри	35
3.4.3. Процена оралног здравља пацијената	35
3.5. Статистичке анализе.....	40
4. РЕЗУЛТАТИ	42
4.1. Карактеристике испитаника	43
4.1.1. Социо-демографске карактеристике испитаника	43
4.1.2. Клиничке карактеристике испитаника везане за основну болест	44
4.1.3. Придружене болести испитаника	51
4.2. Квалитет живота повезан са здрављем.....	60
4.2.1. SF-36.....	60
4.2.2. EQ-5D	62
4.2.3. ОНIP-14.....	66
4.2.4. FACIT-Fatigue.....	70
4.2.5. Активност болести.....	71
4.3. Превод, транскултуролошка адаптација и процена психометријских карактеристика српске верзије PSS-QoL упитника.....	74
4.3.1. Поузданост упитника.....	75
4.3.2. Ваљаност упитника.....	75
4.3.3. Анализа главних компоненти	77
4.4. Орално здравље испитаника.....	78
4.4.1. Орални статус.....	78
4.4.2. SPITN	82
4.4.3. Плак индекс	82

4.4.4. Гингивални индекс	82
4.4.5. Индекс крварења гингиве.....	83
4.5. Фактори који утичу на квалитет живота повезан са оралним здрављем	83
4.6. Утицај статистички значајних варијабли на исходе квалитета живота	87
5. ДИСКУСИЈА	89
5.1. Карактеристике испитаника	90
5.2. Квалитет живота повезан са здрављем.....	92
5.3. Превод, транскултуролошка адаптација и процена психометријских карактеристика српске верзије PSS-QoL упитника.....	97
5.4. Орално здравље испитаника.....	99
5.5. Предлог превентивних, дијагностичких и терапијских мера.....	100
6. ЗАКЉУЧАК.....	103
7. ЛИТЕРАТУРА.....	105

I

УВ ОД

1. УВОД

1.1. Аутоимуне болести

Аутоимуне болести представљају групу обољења која настају због појачане реактивности имунског система на сопствене антигене (1,2). У оквиру овог ентитета разликује се више од 80 поремећаја хетерогених по учесталости, патогенези и клиничким манифестацијама (3). Сматра се да је етиологија аутоимуних болести мултифакторијална, односно, да су оне последица комплексне интеракције између генетске предродређености и фактора средине (4-6). Стечени имунитет је у највећој мери одговоран за развој аутоимуних обољења али урођени имунитет, такође, има улогу у неадекватном одговору на сопствене антигене (3). Тренутно становиште је да код генетски предиспонираних особа, микробиолошки, хормонски или психолошки окидачи могу довести до губитка имунолошке толеранције, посредством до сада неразјашњених механизма, што за последицу има деструкцију ткива (7).

Аутоимуне болести погађају више од 5% светске популације при чему се у највећој мери (приближно 78%) јављају код особа женског пола (неколико обољења попут спондилоартропатија су чешће код мушкараца) (4,8,9). Улога естрогена, пролактина и андрогена у њиховој патогенези је највише испитивана будући да се развој ових обољења поклапа са репродуктивним добом када се бележи значајан пораст нивоа полних хормона (8,10). Сматра се да је естроген моћан стимулатор аутоимуности док са друге стране, андрогени имају заштитну улогу у овом процесу, што може да објасни већу преваленцу аутоимуних болести у женској популацији, уз незаобилазан утицај генетских фактора (8). Поред тога, код особа женског пола, аутоимунa обољења се јављају у ранијој доби него код мушкараца и карактеришу се појачаном системском активношћу, а жене имају и већи ризик од развоја више аутоимуних болести истовремено (8,10). Ови поремећаји имају значајан утицај на квалитет живота пацијената, представљају четврти узрок инвалидитета код жена и један су од водећих узрока смрти (8,10,11).

Аутоимунa обољења везивног ткива су хетерогена група системских, хроничних, реуматских болести којој припадају Сјегренов синдром, реуматоидни артритис, системска склероза, системски еритемски лупус, полимиозитис, дерматомиозитис и мешовита болест везивног ткива (12). Одликују се сличним основним механизмима развоја који почивају на принципима аутоимуности и имунолошки посредованом дисфункцијом органа али свако од ових обољења поседује и јединствене особености. Заједничка карактеристика је стварање аутоантитела усмерених против интраћелијских антигена тако да је њихова идентификација методом индиректне имунофлуоресценције једно од главних серолошких обележја системских обољења везивног ткива (13). У готово свим до сада испитиваним болестима из ове групе, продукција аутоантитела и имунолошка дисрегулација претходе клиничким манифестацијама (14). Последњих година се прогноза пацијената који болују од поменутих болести битно побољшала али неке компликације и даље представљају значајне детерминанте морбидитета и морталитета у овој популацији (12,15,16). Тренутна истраживања су усмерена на побољшање биомаркера за дијагнозу, прогнозу и терапију ових обољења (14).

1.2. Сјегренов синдром

Сјегренов синдром представља лимфопрлиферативно обољење аутоимуне природе које се карактерише мононуклеусном ћелијском инфилтрацијом егзокриних жлезда и других органа (17,18). Сувоћа усне дупље и очију, главно обележје болести, развија се као последица смањене секреторне функције пљувачних и сузних жлезда (17,19). Постоје две форме овог обољења: примарни Сјегренов синдром, када су захваћене само егзокрине жлезде и секундарни Сјегренов синдром, када је истовремено придружен још неки аутоимуни поремећај попут реуматоидног артритиса, системског еритемског лупуса или прогресивне системске склерозе (12,17). Поред сувоће, код 80% пацијената су присутни умор и болови у мишићима и зглобовима, а системске манифестације, као што су васкулитис, нефритис и периферна неуропатија, јављају се у 30-40% случајева (20). Сјегренов синдром је удружен са великим бројем коморбидитета и компликација што га чини комплексним обољењем које у значајној мери утиче на квалитет живота пацијената и смањење радне способности (21).

1.2.1. Примарни Сјегренов синдром

Примарни Сјегренов синдром је аутоимуно реуматско обољење које се одликује лимфоцитном инфилтрацијом жлезда са унутрашњим лучењем и присуством аутоантитела усмерених против рибонуклеопротеинских комплекса SS-A/Ro и SS-B/La (12,18). Сузне и пљувачне жлезде су главне мете Т-ћелијски посредоване хроничне инфламације, што резултује атрофијом жлезданог ткива и последичним смањењем њихове функције (18). Примарни Сјегренов синдром се карактерише сувоћом усне дупље (*xerostomia*) и очију (*keratoconjunctivitis sicca*) а промене су присутне и на другим органима (22). Клиничка презентација може варирати од релативно благих симптома до тешких системских компликација. Управо хетерогеност знакова и симптома често доводи до изостанка благовремене дијагнозе (23). Примарни Сјегренов синдром има, готово увек, бенигни и споро напредујући ток.

1.2.1.1. Епидемиологија

1.2.1.1.1. Преваленца

Примарни Сјегренов синдром погађа око 0,1-4,8% светске популације, што га чини једним од најраспрострањенијих аутоимуних реуматских обољења (17,24,25). Треба нагласити да у зависности од примењених класификационих критеријума резултати могу значајно да варирају. Забележена је следећа преваленца примарног Сјегреновог синдрома у одраслој популацији: 0,44% (користећи европске критеријуме) и 0,22% (користећи ревидиране критеријуме) у Норвешкој, 0,2-2,1% у Данској, 2,7% у Шведској, 0,35% (користећи европске критеријуме) и 0,21% (користећи ревидиране критеријуме) у Турској, 0,09%-0,23% у Грчкој, 0,6% у Словенији, 0,77% (користећи копенхагенске критеријуме) у Кини и 0,03% у Јапану (23,27,28). Уочена је већа учесталост у Европи него у Азији (0,7112% vs. 0,045%) (24). За Републику Србију не постоје званични подаци о преваленци примарног Сјегреновог синдрома.

1.2.1.1.2. Инциденца

Када се ради о инциденци примарног Сјегреновог синдрома, слично као са преваленцом, постоји значајна хетерогеност резултата у зависности од дизајна студије, класификационих критеријума и државе у којој је истраживање спроведено (29). Једна мета-анализа приказала је широк опсег стопа инциденце у Азији, Европи и Америци (24). Студије изведене у Азији су известиле о релативно већој стопи обољевања у односу на друге области - од 6,0 до 11,8 на 100 000 становника (27). Проспективна студија спроведена у Словенији, између 2000. и 2002. године, пријавила је инциденцу примарног Сјегреновог синдрома од 3,9 на 100 000 (у популацији од 599 589 испитаника). Инциденца обољевања женског пола била је десет пута већа у поређењу са мушким полом (23). У студији проспективног дизајна, изведеној у Грчкој (1982-2003), идентификована су 422 нова случаја у популацији од 488 435 испитаника (стопа инциденце 5,3 на 100 000). Жене су имале двадесет пута већи ризик од развоја примарног Сјегреновог синдрома. Америчка ретроспективна студија, која је анализирала податке прикупљене између 1976. и 1992. године, проценила је годишњу инциденцу на 3,9 на 100 000, при чему је већа учесталост забележена код жена (6,9) у односу на мушкарце (0,5) (23).

1.2.1.1.3. Пол и узраст

Као и већина аутоимуних обољења, примарни Сјегренов синдром преовлађује у женској популацији, најчешће европеидне расе (однос је 9:1 у корист жена) (23). Сматра се да постоје два временска раздобља обољевања - након менархе, у 20-им и 30-им годинама и након менопаузе, у 50-им годинама живота (17,23). Код мушкараца се значајно ређе јавља и то углавном након 65. године (12).

Иако примарни Сјегренов синдром најчешће започиње у четвртој и петој деценији живота, каснији развој болести (у седмој и осмој деценији) није редак. У једној италијанској студији, која је укључила 322 пацијента, примарни Сјегренов синдром је забележен код 6% испитаника старијих од 65 година (30). Поред тога, у шпанској кохортној студији у којој је учествовало 223 пацијента, 14% испитаника старости између 70 и 87 година имало је дијагнозу примарног Сјегреновог синдрома (23). Резултати норвешког истраживања су показали да је преваленца примарног Сјегреновог синдрома шест до десет пута већа у старијој животној доби (71-74) у поређењу са млађим испитаницима (40-44) (31). У Грчкој је преваленца пет пута већа у популацији изнад 65 година, док у Уједињеном Краљевству учесталост износи 4,9% код пацијената старијих од 55 година (32,33). Велики број чинилаца (лекови, коморбидитети, психолошки фактори) може довести до смањеног лучења пљувачке и наглашеног осећаја сувоће усне дупље код старијих особа, тако да је могуће да права преваленца примарног Сјегреновог синдрома код њих није у потпуности тачна (23).

Што се тиче педијатријске популације, јувенилни примарни Сјегренов синдром је врло редак - тек 81 случај је пријављен у литератури између 2000. и 2010. године. Време постављања дијагнозе је у опсегу од четврте до шеснаесте године. Као и код одраслих, чешће обољевају особе женског пола (5:1) (23).

1.2.1.2. Етиологија

1.2.1.2.1. Генетика

Многобројна истраживања су показала да је примарни Сјегренов синдром обољење са комплексном генетичком позадином, да су мултипли гени одговорни за настанак и прогресију болести као и да постоји наследна предиспозиција за обољевање (18). Описани су случајеви јављања ове болести код близанаца као и код више чланова једне фамилије (26). У студији спроведеној на 105 тајванских испитаника, аутори су показали да је релативни ризик од обољевања 18,99 код браће и сестара пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, 11,31 код њихове деце и 12,46 код родитеља (34). Једна мета-анализа је идентификовала DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01 и DRB1*03 као факторе ризика за развој примарног Сјегреновог синдрома, док DQA1*02:01, DQA1*03:01 и DQB1*05:01 алели имају протективну улогу (35). Новије студије су показале да су генске варијанте IRF5 и STAT4 повезане са већим ризиком од развоја примарног Сјегреновог синдрома (36).

1.2.1.2.2. Фактори средине

а) Хормонски фактори

Поодмакла животна доб у којој се болест јавља (менопауза) удружена са чињеницом да жене чешће обољевају указује на хормонску етиологију примарног Сјегреновог синдрома (22,25). Сматра се да андрогени делују протективно у процесу аутоимуности, док естроген може имати двоструку улогу (26). Он активира Б-ћелије што доводи до повећане синтезе антитела и аутоантитела, док андрогени успоравају Б-ћелијску матурацију, смањују продукцију антитела и супримирају стварање аутоантитела (26,37). Дефицит естрогенских рецептора штити од развоја примарног Сјегреновог синдрома, показали су резултати једне студије спроведене на анималном моделу (22). Недостатак естрогена код здравих мишева може да изазове Сјегреновом синдрому сличну егзокринопатију, која се карактерише инфилтрацијом Б-ћелија и повећаном апоптозом (38). Дефицит андрогена, такође, може имати улогу у развоју овог обољења (22). Нижи нивои дехидротестостерона, активне форме тестостерона, забележени су у ткиву плувачних жлезда пацијената са примарним Сјегреновим синдромом у поређењу са здравим испитаницима (37). Разлог томе лежи или у ниским вредностима дехидроепиандростерона (главног извора дехидротестостерона код жена) или у неадекватној синтези дехидротестостерона (22). Дехидротестостерон се сматра инхибитором апоптозе плувачних епителних ћелија, тако да услед недостатка андрогена, долази до неометане апоптозе код пацијенткиња у менопаузи, што узрокује неадекватни имунски одговор (39).

б) Вируси

Сматра се да одређени вируси могу потенцијално иницирати развој примарног Сјегреновог синдрома (26). У хуманој популацији највише је испитиван утицај Епштајн-Бар вируса (EBV), хепатитиса Ц (HCV) и хуманог Т-лимфотропног вируса 1 (HTLV-1).

Геномске секвенце EBV су биле увећане 88% у лакрималним жлездама пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, док је код здравих испитаника тај проценат износио 36 (40). Са друге стране, неколико студија је известило о нормалном серолошком одговору.

Улога HCV, као сијалотропног вируса, у етиопатогенези примарног Сјегреновог синдрома пробудила је значајну пажњу будући да су хистолошке карактеристике овог обољења сличне онима код оболелих од хепатитиса Ц. Ипак, недостатак анти-Ro и анти-La аутоантитела доводи у питање улогу HCV у развоју примарног Сјегреновог синдрома тако да је ова инфекција сврстана у искључујуће критеријуме за његову дијагнозу (критеријуми Европске лиге против реуматизма и Америчког колеџа за реуматологију из 2016. године) (41).

У истраживању спроведеном у префектури Нагасаки у Јапану, подручју ендемичном за HTLV-1, доказано је да пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом имају значајно већу стопу серопреваленце за HTLV-1 (27%) у поређењу са здравим испитаницима (3%). У истој студији су анти- HTLV-1 IgA антитела детектована код пет од седам пацијената са примарним Сјегреновим синдромом. Насупрот томе, резултати два истраживања нису показали корелацију између примарног Сјегреновог синдрома и HTLV-1 (42,43). Иако је неколико студија покушало да доведе у везу HTLV-1 и примарни Сјегренов синдром, још увек не постоје проспективна истраживања о повећаном ризику од овог обољења код HTLV-1 инфицираних особа (44).

в) Стрес

Акутни и хронични психолошки стрес могу бити окидач за развој различитих аутоимуних болести (44). Резултати једне студије која се бавила великим и малим стресним догађајима, механизмима суочавања и социјалном подршком у години која је претходила развоју симптома примарног Сјегреновог синдрома, показали су већу стопу негативних животних догађаја, лошије стратегије суочавања и мању социјалну подршку код особа са овим обољењем у односу на здраве испитанике (45).

г) Конзумирање цигарета

У студији у којој су коришћени предидијагностички подаци дошло се до резултата да је тренутно конзумирање цигарета повезано са мањим ризиком од развоја примарног Сјегреновог синдрома, док је пређашње пушење повезано са већим ризиком (46). Сматра се да пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом престају са коришћењем цигарета због оралних, респираторних и окуларних иритација изазваних дуванским димом. У неколико истраживања је идентификована мања учесталост тренутних пушача у групи пацијената са примарним Сјегреновим синдромом у поређењу са контролном групом (47-49). У једној студији је забележен значајно већи број пређашњих пушача међу пацијентима са примарним Сјегреновим синдромом у односу на здраве испитанике (47). У више наврата је испитивана веза између конзумирања цигарета и тежине обољења али није пронађена повезаност (47,49).

1.2.1.3. Патогенеза

Упркос значајним напорима научника широм света да се расветли патогенеза примарног Сјегреновог синдрома, она и даље, у великој мери, представља непознаницу. Опште је прихваћено да одређени фактори средине представљају окидач за развој инфламације код генетски предодређених индивидуа (17).

Сматра се да код примарног Сјегреновог синдрома постоји следећа каскада догађаја: иницијација узрокована егзогеним фактором, оштећење епителијалних ћелија плувачних жлезда, миграција Т лимфоцита са лимфоцитном инфилтрацијом егзокриних ткива и хипер-реактивност Б-ћелија праћена синтезом анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B аутоантитела (50,51).

Клиничка и експериментална истраживања наглашавају централну улогу коју имају епителијалне ћелије плувачних жлезда у патогенези примарног Сјегреновог синдрома (52). Откривено је да оне експримирају велики број имуномодулаторних молекула попут цитокина, хемокина, адхезионих молекула, МНС молекула, В7 и CD40 ко-стимулишућих молекула, молекула апоптозе, као и антигене и функционалне рецепторе урођеног имунитета. Сматра се да ове ћелије потенцијално могу да се понашају као професионалне антиген-презентујуће ћелије и да приказују интраћелијске антигене имунском систему. Плувачне жлезде представљају места иницијације аутоимуног одговора у примарном Сјегреновом синдрому (29).

Основна патохистолошка одлика која је забележена код готово свих оболелих је перидуктални фокални инфилтрат састављен од Т-ћелија, Б-ћелија, дендритских ћелија и макрофага (26,53). У ранијим фазама болести, он се састоји углавном од Т ћелија (CD4+) и у мањем обиму од Б-ћелија (CD20+) (однос је 4:1), док су антиген-презентујуће ћелије (макрофаги и дендритске ћелије) идентификоване у већим инфилтратима. Биопсија малих плувачних жлезда, најчешће доње усне, спроводи се ради процене присуства фокуса, који се дефинишу као кластер од најмање 50 моноклеусних ћелија на 4 mm² жлезданог паренхима (54). Слични инфилтрати постоје и у сузним жлездама, плућима, штитастој жлезди и јетри (26). Током времена долази до ацинусне атрофије, дукталне хиперплазије и замене ацинусних ћелија фиброзним или масним ткивом (51).

Тренутни патофизиолошки модели који објашњавају развој примарног Сјегреновог синдрома се базирају на активацији мукозних епителијалних ћелија одређеним факторима (вирусног или не-вирусног порекла) што доводи до покретања урођеног и стеченог имунског одговора и синтезе аутоантитела. Аутоантитела стварају имунске комплексе који повећавају продукцију интерферона (IFN) а као последица тога јавља се зачарани круг активације имунског система који узрокује оштећење ткива (20). Повећана експресија гена за интерферон је идентификована у плувачним жлездама и крви код више од половине оболелих од примарног Сјегреновог синдрома (55,56).

Т-ћелије стварају интерлеукине, фактор некрозе тумора (TNF) и IFN. TNF појачава антиген-презентујућу природу епителијалних ћелија и у садејству са интерлеукином-1, може инхибирати ослобађање ацетилхолина из холинергичких еферентних нерава, што утиче на секрецију егзокриних жлезда (57).

IFN узрокује апоптозу жлезданих ћелија (58). CD4+ ћелије, локализоване у лимфоцитном инфилтрату, продукују и Th-1 (IL-2, IFN- γ) и Th-2 (IL-4, IL-5, IL-13) цитокине (25,59). Доказано је да су Th-2 цитокини доминантни у раним фазама обољења док је заокрет ка Th-1 повезан са узрапредовалим лимфоцитним инфилтратом у каснијим стадијумима болести (26). Th-17 ћелије секретују цитокине који припадају фамилији IL-17 под утицајем IL-6, IL-21 и IL-23 (36). IL-17 је проинфламацијски цитокин који је укључен у патогенезу неколико аутоимуних обољења. Код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом доказано је присуство Th-17 ћелија у пљувачним жлездама као и повишени серумски нивои IL-17 (36,60).

Б-ћелијска хипер-реактивност, која се огледа у хипергамаглобулинемији, стварању аутоантитела и променама на нивоу Б-ћелијских субпопулација, особена је патогенетска карактеристика примарног Сјегреновог синдрома (28). Пацијенти са овим обољењем имају 15-20 пута већи ризик од нон-Хочкиновог лимфома и MALT лимфома (лимфом лимфоног ткива мукозе) усне дупље и гастроинтестиналног тракта у поређењу са здравим испитаницима (20,28,61). Поред тога, присуство ектопичних герминативних центара у пљувачним жлездама указује на активацију Б-ћелија и може бити један од предиктора развоја лимфома (56).

Вредности фактора активације Б-ћелија (BAFF), цитокина који утиче на сазревање, пролиферацију и преживљавање Б-ћелија, значајно су повишене у пљувачним жлездама и серуму пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (62). Овај фактор, чију синтезу подстичу интерферони тип I и II, представља везу између урођеног имунског система и аутоимуности и сматра се једним од најважнијих медијатора у патогенези примарног Сјегреновог синдрома (20). Његова улога је вишеструка: поспешује преживљавање хуманих плазмобласта насталих од меморијских Б-ћелија и ствара окружење за синтезу аутоантитела, ко-стимулише пролиферацију и секрецију цитокина од стране CD4+ Т лимфоцита, учествује у одржавању реакција герминативних центара и ствара мреже фоликуларних дендритских ћелија (29).

Анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B аутоантитела су идентификована код 60-70% оболелих од примарног Сјегреновог синдрома (51,63). Сматра се да је њихово присуство повезано са ранијим почетком и дужим трајањем болести, тежом формом обољења, рекурентним увећањем паротидних жлезда и већом учесталашћу екстрагландуларних манифестација (25,64). Код 59-85% пацијената постоји повишен титар антинуклеарних антитела (ANA) а њихово постојање се доводи у везу са повећаним ризиком од кожных васкулитиса, захваћености бубрега и зглобова, као и са већом употребом кортикостероидних препарата (23).

Реуматоидни фактор (RF) је повишен код 36-74% пацијената са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома (23,65). Карактеристика овог обољења је присуство IgM-RF у серуму и IgA-RF у пљувачки, при чему се IgA-RF највероватније секретује локално у пљувачним жлездама (26). Присуство RF је удружено са тежом клиничком сликом и стварањем гамаглобулина, антинуклеарних антитела и анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B аутоантитела, што упућује на појачану активност Б-ћелија (65).

1.2.1.4. Клиничка слика

Локалне манифестације које настају услед захваћености пљувачних и сузних жлезда, представљају главно обележје примарног Сјегреновог синдрома али у току овог обољења сваки орган може бити погођен, што му даје системски карактер.

1.2.1.4.1. Локалне манифестације

а) Оралне промене

Ксеростомија, субјективни осећај сувоће усне дупље, круцијални је симптом примарног Сјегреновог синдрома а настаје као последица неадекватне функције пљувачних жлезда (66). Овај симптом је перзистентан и траје читавог дана а током ноћи може узроковати проблеме са спавањем због потребе за честим конзумирањем воде. Поред тога, код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, услед смањеног лучења пљувачке, јављају се проблеми са говором (неопходне су честе паузе, ради узимања течности), жвакањем и гутањем (посебно сувих намирница), осећај печења при коришћењу зачињене и киселе хране као и промене укуса (66). Такође, присутне су и потешкоће са ношењем протетских надокнада, због смањене ретенције као последице недостатка пљувачке, а често се могу дијагностиковати и улцерације мукозе и протезни стоматитис (66).

Дуготрајна хипосаливација изазива одређене клиничке промене слузокоже која постаје сува, лепљива и сјајна. На дорзалној површини језика, која је карактеристично лобулирана и црвена, уочава се делимична или тотална атрофија филиформних папила и присуство фисура (66). Гљивичне инфекције, пре свега кандидијаза, присутне су код преко 68% пацијената (углавном се јављају у облику ангуларног хеилитиса и протезног стоматитиса) (67). Сматра се да промена микробиолошке флоре и пораст гљивица из рода *Candida albicans* настају услед смањене саливарне секреције. Поред тога, забележен је и повећан број каријесних лезија, локализованих на атипичним местима попут врата и инцизалних ивица зуба, највероватније због смањеног пуферског капацитета пљувачке, отежаног одржавања оралне хигијене и повећаног уноса хране и пића богатих шећером (66). Када се ради о пародонтопатији, сматра се да пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом имају 2,2 пута већи ризик од настанка у односу на здраве испитанике (68). Повишене вредности плак индекса и индекса крварења гингиве, као и губитак алвеоларне кости и епителног припоја чест су клинички налаз код оболелих од примарног Сјегреновог синдрома (68). Са друге стране, у неким истраживањима није забележен повећан ризик за развој пародонтопатије, највероватније због тога што на гингивалну течност не утиче директно смањење пљувачке већ акумулација оралног биофилма (69,70).

Увећање пљувачних жлезда, пре свега паротидних, присутно је код 25-82% пацијената (29,66). Оток је углавном чврсте конзистенције, дифузан, безболан, билатералан, рекурентне или хроничне природе. Перзистентна увећања пљувачних жлезда треба подробно пратити како би се искључила могућност бактеријске суперинфекције (повишена телесна температура, малаксалост и губитак апетита удружени са еритематозним и болним отоком уз експресију пурулентне саливе) и још важније, лимфома (рапидно, унилатерално увећање пљувачне жлезде) (25).

б) Окуларне промене

Локална лимфоцитна инфилтрација сузних жлезда доводи до смањеног стварања суза што за последицу има хроничну иритацију и оштећење епитела рожњаче и вежњаче (25,66). Пацијенти се најчешће жале на сувоћу, свраб, пецкање, бол и осећај песка у очима. Поред тога, повремено се може јавити црвенило у пределу ока као и фотосензитивност (66). Сви ови симптоми изазивају nelaгoду а често долази и до оштећења вида. Код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом постоји повећан ризик за настанак окуларних компликација попут улцерација рожњаче, бактеријског кератитиса и инфекција капака, што захтева континуирану офталмолошку негу и терапију (25).

1.2.1.4.2. Системске манифестације

а) Мускулоскелетне манифестације

Код више од 50% пацијената јављају се мускулоскелетне промене од којих су најзаступљеније не-ерозивни артритис малих зглобова и интермитентни синовитис (22,29). Субклиничка инфламација мишића је забележена код половине пацијената док су болови у зглобовима (артралгија) присутни код отприлике 53% оболелих (51). У новијим студијама је идентификована већа преваленца фибромијалгије код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (12-31%) у односу на општу популацију и пацијенте са другим реуматским болестима (71-73).

б) Гастроинтестиналне и хепатобилијарне манифестације

Гастроинтестиналне манифестације су забележене код 55% оболелих (51). Најчешћа је дисфагија која настаје као последица делом ксеростомије а делом дисфункције једњака (17). Такође су присутне благе атрофичне промене слузокоже желуца у већем проценту него код здравих испитаника. Гастроезофагеални и ларингофарингеални рефлуksi су честа појава код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом и јављају се у виду необјашњиве промуклости (22).

Примарна билијарна цироза је најзаступљенија компликација примарног Сјегреновог синдрома на нивоу хепатобилијарног тракта. Дисфункција јетре је присутна код 5-10% пацијената, у виду повишених холестатских ензима (22). Поред тога, могућа је појава аутоимуног хепатитиса и панкреатитиса (25). Целијакија је, такође, забележена код оболелих од примарног Сјегреновог синдрома (17).

в) Респираторне манифестације

Најчешћи респираторни симптом је кашаљ који настаје услед сувоће душника и присутан је код око 50% пацијената (51). Риносинуситис је забележен код 30% оболелих (29). Интерстицијална болест плућа је неретка компликација примарног Сјегреновог синдрома која погађа 10-27% пацијената, углавном женског пола (12). На компјутеризованој томографији забележене су бронхиектазије (50%), интерстицијалне промене (49%), задебљање септи (23%), нодуси (23%) и цисте (22%) (12). Повезана је са већом стопом морбидитета и морталитета у овој популацији (16).

г) Рејноов феномен

Рејноов феномен је васкуларно обољење које је заступљено код 30-50% пацијената са примарним Сјегреновим синдромом и често се јавља пре симптома сувоће (22,74). Има блажи клинички ток него када се јавља у склопу других реуматских болести и повезан је са већом учесталошћу екстрагландуларних манифестација (22,29).

д) Ендокрине манифестације

Код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом забележена је већа инциденца аутоимуног тиреоидитиса (66). Студије су показале да 40-45% оболелих има дисфункцију штитасте жлезде (51,75). Ово запажање је додатно поткрепљено резултатима студије која је показала да се примарни Сјегренов синдром јавља код 10% пацијената са аутоимуним тиреоидитисом (76).

ђ) Реналне манифестације

Реналне манифестације су присутне код 5% пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (77). Најчешће међу њима су тубулоинтерстицијални нефритис и гломерулонефритис (22). Интерстицијални нефритис се углавном јавља код млађих особа и субклиничког је тока. Карактерише се хипокалемијом, реналним коликама, нефрокалцинозом и остеомалицијом (22,29). Са друге стране, гломерулонефритис је много ређа компликација и у највећем броју случајева повезан је са криоглобулинемијом, хипокомплементијом и већим ризиком од развоја лимфома (22,51).

е) Кожне манифестације

Захваћеност коже у оквиру примарног Сјегреновог синдрома се манифестује у облику васкулитиса и кожне пурпуре (51). Васкулитис је забележен код отприлике 15% оболелих од примарног Сјегреновог синдрома (22). Углавном се јавља у каснијим фазама болести и повезује се са већим ризиком од развоја лимфома. Манифестује се или у кожној локализованог форми, у виду пурпуре или као системски некротизирајући васкулитис који погађа мале крвне судове различитих органа (25). Друге промене укључују витилиго, сувоћу коже (*xerosis*), алопецију и кутани лимфом (17).

ж) Неуролошке манифестације

Неуролошке манифестације су примећене код отприлике 20% пацијената и често могу бити први симптом примарног Сјегреновог синдрома (17,78).

Преваленца периферне неуропатије код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом значајно варира у различитим истраживањима (2-60%) (22). Најчешћи типови забележени у овој популацији су сензорна неуропатија, неуропатија малих влакана и сензоримоторна неуропатија. Чиста сензорна неуропатија се сматра карактеристичном неуролошком манифестацијом примарног Сјегреновог синдрома (29). Ишемичне неуропатије су последица демиелинизирајућих и тромбоемболијских процеса (17). Унилатерална тригеминална неуралгија је, такође, забележена код неких пацијената (29,79).

Психијатријски поремећаји, попут депресије и анксиозности, често прате пацијенте са примарним Сјегреновим синдромом а неретко се дешава да су присутни и пре саме дијагнозе (17,80). Сматра се да могу бити повезани и са смањењем квалитета живота јер ксеростомија у значајној мери утиче на исхрану, говор и спавање (51).

Поред тога, јављају се суптилне когнитивне промене - слабљење меморије и концентрације, што може бити потврђено формалним когнитивним тестовима (17).

з) Кардиоваскуларне манифестације

Случајеви перикардитиса и плућне хипертензије су забележени код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (19). Резултати скорашњих студија су показали да код пацијената оболелих од примарног Сјегреновог синдрома постоји значајно већи ризик од кардиоваскуларних болести као и да оне представљају један од водећих узрока смрти у овој популацији (71,81).

и) Гинеколошке манифестације

Диспареунија која настаје услед смањене лубрикације забележена је код 40% жена са примарним Сјегреновим синдромом (у периоду пре менопаузе) у поређењу са 3% у групи здравих испитаница (25).

ј) Лимфом

Повећан ризик од Нон-Хочкиновог лимфома код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом први пут је забележен 1978. године (23). Процењено је да се јавља код 5-8% оболелих (22). Значајни клинички предиктори повезани са развојем овог малигног процеса су перзистентно унилатерално или билатерално увећање паротидних жлезда, хепатоспленомегалија, плућни инфилтрати, регионална или генерализована лимфаденопатија и кожни васкулитис, док су главни биолошки фактори криоглобулинемија, ниски нивои компоненти комплемента (C3 и C4), лимфопенија (посебно CD4+ ћелија) и моноклоналне компоненте у серуму и урину (23,61,82,83). Ниједна од ових карактеристика није специфична али би требало да пробуди сумњу, посебно ако је удружена са убрзаном стопом седиментације и присуством моноклоналних имуноглобулина (17).

Ризик од настанка лимфома код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом је 15 до 20 пута већи у односу на општу популацију (82). Хистолошки гледано, најчешће су у питању лимфоми маргиналне зоне ниског градуса (20). Према класификацији Светске здравствене организације, разликују се три типа: екстранодални лимфом лимфоног ткива мукозе (MALT; најчешћи код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом), лимфом слезине и нодални лимфом (82). MALT је преобладајуће локализован у пљувачним жлездама (паротидна и субмандибуларна) али се може наћи и у другим мукозним ткивима попут орбите, назофаринкса, плућа, желуца и штитасте жлезде. Ови лимфоми су углавном индолентног тока, праћени нормалним нивоима лактатне дехидрогеназе и β 2-микроглобулина (82). Код 10% пацијената може доћи до трансформације лимфома ниског градуса у хистолошки агресивни тип као што је дифузни Б-крупноћелијски лимфом (82).

1.2.1.5. Дијагноза

Дијагноза примарног Сјегреновог синдрома се поставља на основу класификационих критеријума које су предложили Амерички колеџ за реуматологију и Европска лига против реуматизма (ACR-EULAR) 2016. године (84).

За постављање дијагнозе примарног Сјегреновог синдрома неопходно је да особа испуњава укључујуће критеријуме, да нема ниједно стање које потпада под искључујуће критеријуме као и да оствари скор од минимум 4 када се саберу вредности следећих ставки:

- Лабијална пљувачна жлезда са фокалним лимфоцитним сијалоаденитисом и фокус скором ≥ 1 (3 поена);
- Anti-SSA (Ro) + (3 поена);
- Скор очног бојења ≥ 5 (или *van Bijsterveld* скор ≥ 4) на бар једном оку (1 поен);
- Резултат Ширмеровог теста ≤ 5 mm/5min на бар једном оку (1 поен);
- Брзина протока нестимулисане пљувачке $\leq 0,1$ ml/min (1 поен).

Укључујући критеријуми се односе на све особе које имају барем један симптом окуларне или оралне сувоће што се дефинише као позитиван одговор на најмање једно од наредних питања:

- Да ли сте имали свакодневну, перзистентну, непријатну сувоћу очију дуже од три месеца?
- Да ли имате понављајући осећај песка или шљунка у очима?
- Да ли користите вештачке сузе више од три пута дневно?
- Да ли сте имали свакодневни осећај сувих уста дуже од три месеца?
- Да ли често узимате течност како бисте лакше прогутали храну?

или: постојање сумње на примарни Сјегренов синдром на основу инструмента *EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI)* (бар један домен са позитивном ставком).

Искључујући критеријуми за дијагнозу примарног Сјегреновог синдрома су пређашња дијагноза неког од наведених стања: историја радијационе терапије у пределу главе и врата, активна HCV инфекција, AIDS, саркоидоза, амилоидоза, *graft-versus-host* обољење, IgG-4-повезане болести (84).

1.2.1.5.1. Лабијална биопсија

Биопсија малих пљувачних жлезда представља златни стандард у дијагнози примарног Сјегреновог синдрома и заузима фундаменталну улогу у важећим ACR-EULAR критеријумима, посебно код серонегативних пацијената (29,83).

У питању је једноставна, безбедна и минимално инвазивна процедура која се спроводи у локалној анестезији при чему је потребно узети најмање четири мале пљувачне жлезде, најчешће са унутрашње стране доње усне (18,85). Уколико се хистолошком анализом утврди постојање једног или више инфилтрата састављених од ≥ 50 мононуклеусних ћелија на 4 mm^2 жлезданог паренхима, резултат се сматра позитивним (фокус скор представља број фокуса на 4 mm^2) (51,86).

Биопсија паротидне жлезде се не препоручује у сврху дијагностиковања примарног Сјегреновог синдрома због инвазивности саме процедуре и потенцијалног оштећења фацијалног нерва, као и развоја сијалокела и саливарних фистула (29).

1.2.1.5.2. Лабораторијско тестирање

Анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B аутоантитела представљају кључне имунолошке маркере примарног Сјегреновог синдрома, мада се могу пронаћи и у склопу других системских болести попут системског еритемског лупуса (29). Њихова преваленца може значајно да варира у зависности од коришћене технике детекције. Присуство ових аутоантитела је повезано са ранијим почетком и дужим трајањем обољења, као и са већом учесталашћу екстрагландуларних манифестација (субкутани васкулитис, периферна неуропатија, интерстицијална болест плућа). Поред тога, забележена је корелација између анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B аутоантитела и објективних индикатора сувоће - смањеног протока пљувачке, лошијег налаза Ширмеровог теста и већег фокус скорa (23).

1.2.1.5.3. Објективни тестови функције сузних и пљувачних жлезда

а) Бојење очне површине

Van Bijsterveld скор користи боју бенгалско црвено (енг. *Rose bengal*) за бојење измењених површина рожњаче и вежњаче. То је једини експлицитно поменути скор очног бојења у оквиру ACR-EULAR критеријума. Данас се, пак, чешће користе друге боје као што су флуоресцеин, за бојење рожњаче и лизамин зелена (енг. *Lissamine green*) за бојење вежњаче, јер их пацијенти боље подносе (87).

б) Ширмеров тест

Ширмеров тест I представља стандардизовану методу за процену продукције суза. У питању је једноставна, безбедна и економична процедура која се спроводи тако што се трака филтер папира (укупне дужине 30 mm) постави унутар доњег капка, а након пет минута, мери се дужина папира која је влажна (нормалним налазом се сматра дужина већа од 10 mm). Понекад се пре извођења теста користи топикални анестетик, како би се мерила само базална секреција суза (Ширмеров тест II) (87).

в) Сијалометрија

Сијалометрија представља једноставну и неинвазивну процедуру за мерење саливарног протока, односно, за квантитативну процену функције пљувачних жлезда у базалним условима (29,66). Изводи се тако што пацијент прикупља нестимулисану пљувачку у трајању од 15 минута. Количина мања од 1,5 ml ($\leq 0,1$ ml/min) сматра се патолошким налазом и упућује на хипосаливацију (вредности које се очекују код здравих особа су 0,3-0,4 ml/min) (18,88). Овај тест показује високу дијагностичку специфичност (80,7%) за примарни Сјегренов синдром и корелира са симптомима ксеростомије. Саливарни проток код пацијената са фокалним лимфоцитним инфилтратима и присуством анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B аутоантитела значајно је нижи ($< 0,05$ ml/min) у поређењу са пацијентима код којих ови налази нису забележени (66).

1.2.1.5.4. Индекси за процену активности болести

a) *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)*

ESSDAI представља клинички индекс који је развијен 2009. године као плод интернационалне сарадње између европских и америчких истраживача (89). Данас се сматра златним стандардом за евалуацију активности болести код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (88). Састоји се од 12 домена при чему се сваки односи на одређени систем органа. Валидиран је у великој, независној кохорти испитаника и показано је да га одликују висока репродукцибилност као и способност да детектује промене. Циљ развоја оваквог индекса је неопходност стандардизоване евалуације системске активности болести чиме би се омогућила његова примена како у клиничким истраживањима тако и у рутинској пракси. У последње време, коришћење овог инструмента је све учесталије, посебно у рандомизованим контролисаним студијама, будући да је утврђено да има добру корелацију са одређеним биомаркерима обољења и да, потенцијално, може да укаже на ризик од развоја лимфома (89).

б) *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Report Index (ESSPRI)*

ESSPRI је глобални инструмент дизајниран са циљем да процени интензитет симптома који прате примарни Сјегренов синдром. Настао је као резултат мултинационалног пројекта и укључио је испитанике из 12 држава који су испуњавали ACR-EULAR критеријуме за дијагнозу овог обољења (Уједињено Краљевство, Француска, Италија, Немачка, Холандија, Словенија, Норвешка, Шпанија, Шведска, Аргентина, Грчка и Сједињене Америчке Државе) (90). ESSPRI се састоји од три нумеричке скале од којих свака одговара једном симптому (сувоћа, умор, бол у мишићима и зглобовима) за које је процењено да у највећој мери утичу на живот пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, посматрано из њихове перспективе (90). Овај инструмент се користи у клиничкој пракси, како би се извршила евалуација тежине симптома али и у истраживањима, ради анализе ефикасности примењене терапије (91). Препорука је да се ESSDAI и ESSPRI примењују заједно како би се добила комплетна слика активности болести (90).

1.2.1.6. Терапијске могућности

Лечење пацијената са примарним Сјегреновим синдромом подразумева мултидисциплинарни приступ и сарадњу специјалиста реуматологије, офталмологије и оралне медицине, а по потреби, неопходно је укључити и лекаре других специјалности.

1.2.1.6.1. Сувоћа очију

Нефармаколошке мере које подразумевају избегавање услова средине који погоршавају сувоћу ока (задимљени простори, ветар) као и активности које утичу на нестабилност сузног филма (дуготрајно читање, рад на рачунару) представљају основу терапије овог стања. Примена вештачких суза је једна од најчешће коришћених мера у лечењу сувоће очију и посебно је погодна за благе до умерене случајеве (92).

Поред тога, примена системских мускаринских агониста, пилокарпина и цевимелина, показала се успешном у стимулацији лакрималних ћелија. Субјективно и објективно побољшање је забележено код примене оба лека у клиничким истраживањима (92). Такође, употреба капи за очи на бази 0,05% циклоспорина се сматра ефикасним и безбедним терапијским модалитетом за сувоћу очију (93).

За третман овог стања могу се користити и друге терапијске опције попут ниских доза оралних кортикостероида, капи за очи на бази кортикостероида, гелова, масти на бази линолеума, као и облитерација пунктура (постављање сузних чепова) (94).

1.2.1.6.2. Сувоћа усне дупље

Третман ксеростомије, која представља једну од најчешћих тегоба на које се оболели жале, има за циљ да обезбеди адекватну лубрикацију усне дупље применом заменика пљувачке или стимулацијом њене секреције и смањи осећај нелагоде (29,68). Симптоматска терапија сувоће усне дупље може бити локална или системска (51). Пацијенте треба саветовати да узимају адекватну количину течности у току дана као и да користе лозенге или жвакаћу гуму без шећера, како би подстакли лучење пљувачке. Поред тога, значајно им је нагласити да избегавају алкохол, кафу и никотин, будући да њихово конзумирање може погоршати симптоме сувоће (29). Редовни стоматолошки прегледи, који укључују професионално чишћење зуба, инструкције о правилном одржавању оралне хигијене и топикалну примену флуорида по потреби, неопходни су код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом како би се очувало њихово орално здравље и спречио настанак каријеса и обољења потпорног апарата зуба. Без обзира на то што су доступни разни производи за ублажавање ксеростомије (у виду гелова, спрејева, раствора) нису пронађени чврсти докази који потврђују њихову ефикасност (28). Ипак, сматра се да жвакаће гуме могу да повећају стварање пљувачке код оних пацијената где функција пљувачних жлезда није у потпуности нарушена.

Примена вештачке пљувачке на бази карбоксиметилцелулозе је једини избор код пацијената који не реагују на стимулацију секреције пљувачке. Сматра се да је вештачка пљувачка са рН вредношћу већом од 6 и која садржи флуориде погоднија за пацијенте који имају зубе, док је она без флуорида и са рН вредношћу мањом од 5,5 намењена безубим пацијентима (68).

Мускарински агонисти, пилокарпин и цевимелин, представљају системске сијалогне лекове који могу да се користе у лечењу ксеростомије (92). У плацебо студији која се бавила испитивањем ефикасности две дозе пилокарпина (2,5 mg и 5 mg на 6 сати) показано је да је у групи у којој је примењивано 5 mg забележено веће побољшање у односу на плацебо групу (61% vs. 31%) (95). Главно нежељено дејство холинергичких агониста је знојење, што се може ублажити постепеним повећањем дозе. Поред тога, могуће је да се јаве и мучнина, дијареја, тремор и абдоминални грчеви. Овај лек је контраиндикиван код пацијената са бронхијалном астмом, хипотиреоидизмом, обољењима срца и Паркинсоновом болешћу (66). Цевимелин је селективнији агониста М₃ мускаринских рецептора који показује сличан механизам дејства и нежељене ефекте као пилокарпин (29).

1.2.1.6.3. Системска терапија

До данас није доказана ефикасност ниједног имуномодулаторног лека у терапији примарног Сјегреновог синдрома већ се системске манифестације третирају у складу са постојећим протоколима за друга реуматска обољења везивног ткива, попут системског еритемског лупуса (20).

У лечењу се најчешће користе хидроксихлорокин, преднизон, метотрексат, азатиоприн и циклоспорин, при чему је само дејство хидроксихлорокина испитивано у рандомизованом истраживању које је укључило пацијенте са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома. Резултати те студије су показали да није било статистички значајне разлике у побољшању симптома у поређењу са групом која је примила плацебо али се због сличности са системским еритемским лупусом, он и даље користи код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, посебно када су присутни конституционални симптоми, пурпура и проблеми са зглобовима (96).

Манифестације попут артралгија и мијалгија се најчешће третирају нестероидним антиинфламаторним лековима и хидроксихлорокином (17,97). За висцералне компликације као што су пнеумонија, нефритис, неуропатија и васкулитис користе се кортикостероидни препарати, у сличним дозама као код системског еритемског лупуса. Једногодишња пилот студија које је испитивала ефекат метотрексата на узорку од 17 пацијената са примарним Сјегреновим синдромом показала је побољшање на нивоу симптома сувоће очију и усне дупље, артралгија, артритиса и учесталости увећања паротидне жлезде (98). Азатиоприн се може примењивати у случају специфичних екстрагландуларних манифестација попут интерстицијалне болести плућа и хроничног аутоимуног хепатитиса (97).

Неколико биолошких лекова је испитивано у сврху лечења пацијената са примарним Сјегреновим синдромом али добијени резултати значајно варирају. Ритуксимаб се препоручује као лек избора код екстрагландуларних манифестација које не реагују на конвенционални третман, док белимумаб и абатацепт могу бити корисни у одређеним случајевима (99,100). Једна студија је показала ефикасност белимумаба код 60% пацијената у виду побољшања два од пет показатеља болести (101). Потребно је још клиничких студија које ће потврдити ефикасност биолошких лекова у терапији примарног Сјегреновог синдрома и његових компликација.

1.3. Квалитет живота

Квалитет живота (енг. *Quality of life*, QoL) представља појам који се у литератури појавио 20-их година прошлог века, али се учестало помиње од 60-их година (102). Његов значај је растао са продужењем животног века, захваљујући увођењу нових медицинских интервенција. Традиционално су биомедицински параметри били главни исходи клиничких студија. Крајем 90-их година интензивирала су се истраживања на тему квалитета живота и од тада је објављен велики број радова који су се бавили дефинисањем и мерењем овог конструкта који данас заузима значајно место у медицини.

Квалитет живота се може описати као свесна когнитивна процена задовољства сопственим животом (103). Светска здравствена организација, у недостатку јединствене формулације, дефинисала је овај концепт 1993. године као перцепцију особе о сопственом положају у животу у контексту културе и система вредности у којем живи као и у односу на своје циљеве, очекивања, стандарде и интересовања (104). Он је мултидимензионалне природе и обухвата физички, психички и социјални аспект благостања (105). У ширем смислу, најважнији чиниоци квалитета живота су здравље, друштвени односи, ниво образовања, радно окружење, социјални статус, осећај безбедности, слобода, аутономија при доношењу одлука, припадност друштву и окружење (106). Сматра се да на њега у највећој мери имају утицаја стање физичког и менталног здравља појединца, његов ниво самосталности, социјалне везе које остварује као и однос према важним појавама у сопственој околини (107).

1.3.1. Квалитет живота и здравље

Термин квалитет живота повезан са здрављем (енг. *Health-related quality of life*, HRQoL) први пут се појавио током 80-их година прошлог века а описује га неколико различитих дефиниција (102).

Квалитет живота је свеобухватни концепт који инкорпорира све факторе који утичу на живот, док квалитет живота повезан са здрављем укључује само оне који су део здравља индивидуе, односно, не-здравствени аспекти, попут политичких и економских прилика, не припадају овом појму - квалитет живота повезан са здрављем је једна димензија квалитета живота (108). Може се објаснити и као субјективна перцепција особе о деловању болести и примењене терапије на њено свакодневно функционисање кроз физички, ментални и социјални аспект живота (109). Такође, представља и личну евалуацију ефеката болести и здравља на сопствене функционалне способности и капацитет живљења испуњеног живота (110). Овај појам може да се односи и на вредности придодате различитим здравственим стањима које се користе за мерење учинка примењених здравствених технологија и рачунање година живота коригованих у односу на квалитет (енг. *Quality-adjusted life year*, QALY). Те вредности су између 0 и 1, при чему 0 означава смрт а 1 пуно здравље (102).

Квалитет живота повезан са здрављем данас представља један од фундаменталних исхода у клиничким истраживањима а његово побољшање сматра се значајним показатељем успеха примењене терапије, посебно када су у питању хронична стања и обољења (111).

Мерење квалитета живота повезаног са здрављем врши се применом одговарајућих инструмената који се могу поделити у две групе - општи (генерички) и специфични упитници (108).

1.3.1.1. Општи (генерички) упитници

Генерички упитници се користе за процену квалитета живота повезаног са здрављем у општој популацији и они нису специфични за одређену болест (112). Њима се мере здравствени концепти који су релевантни за широк опсег група пацијената (113). Дизајнирани су тако да могу да се употребљавају у склопу различитих стања и обољења, медицинских интервенција и популација (114). Међу најчешће коришћеним општим упитницима за евалуацију квалитета живота повезаног са здрављем издвајају се *Short-Form Health Survey (SF-36)* и *EuroQoL-5D (EQ-5D)*.

1.3.1.1.1. SF-36

SF-36 представља општи упитник за мерење квалитета живота повезаног са здрављем који се састоји од 36 ставки подељених у 8 здравствених концепата (физичко функционисање, физичка способност, телесна бол, опште здравље, виталност, социјално функционисање, менталне способности и ментално здравље) а укључује и једно питање које се односи на перцепцију промене здравственог стања у протеклих годину дана (114,115). Користи се за поређење општих и специфичних популација, процену релативног терета болести, диференцијацију здравствених бенефита добијених широким спектром различитих медицинских третмана као и за скрининг индивидуалних пацијената (115).

1.3.1.1.2. EQ-5D

EQ-5D је стандардизован генерички упитник, развијен између 1987. и 1991. године од стране EuroQoL групе (симултано на енглеском, шведском, норвешком, финском и холандском језику), чији је циљ да мери, упоређује и вреднује здравствено стање у склопу различитих обољења (116). Чини га пет домена (покретљивост, брига о себи, уобичајене активности, бол/нелагодност и узнемиреност/потиштеност) при чему сваки може бити оцењен помоћу пет понуђених одговора (у ранијој верзији постојале су три могућности) и визуелно-аналогна скала (EQ-VAS). Његова снага лежи и у концизности и у способности да процењује здравствено стање пацијената на начин који се може упоредити између различитих болести и терапијских опција. Преведен је на више од 200 језика и користи се широм света у оквиру клиничких истраживања, популационих студија и здравствено-економских евалуација (117).

1.3.1.2. Специфични упитници

Специфични упитници мере компоненте здравља релевантне за одређену групу пацијената или медицинских стања (113). Као што њихов назив сугерише, фокус ових инструмената је на специфичним елементима појединих обољења (најважнијим за пацијента) тако да би, теоријски, они требало да буду сензитивнији на суптилне, клинички значајне промене настале применом терапије или неге у односу на опште скале (118). Данас постоји велики број специфичних упитника валидираних за готово сва позната обољења.

1.3.2. Квалитет живота и орално здравље

Орално здравље представља фундаменталну компоненту општег здравља и благостања (119). Процењено је да пацијенти могу искусити приближно 1323 различитих оралних обољења, од којих су нека изузетно честа и хроничног тока (120). Због њиховог значајног ефекта на свакодневни живот индивидуе, конструисан је мултидимензионални концепт под називом квалитет живота повезан са оралним здрављем (енг. *Oral Health-Related Quality of Life, OHRQoL*).

Квалитет живота повезан са оралним здрављем може се дефинисати као степен до ког орална обољења утичу на функционисање и психосоцијално благостање (121). Овај конструкт је есенцијални део квалитета живота повезаног са здрављем и представља важну област истраживања за научнике и стручњаке из домена оралног здравља (119). Прве студије на ову тему датирају из раних 80-их година прошлог века, а од половине 90-их се бележи значајан пораст (122). Велики број инструмената је до данас дизајниран за процену утицаја оралних обољења на квалитет живота а заједничка одлика им је да анализирају субјективну перцепцију пацијената о сопственом оралном здрављу (122). Они се увелико користе у епидемиолошким студијама и клиничким истраживањима како би се идентификовале терапијске опције које у највећој мери редукују оптерећење пацијената услед болести (119). Специфични упитници намењени за ову сврху су: *General Oral Health Assessment Index* (ГОНАИ), *Oral Impacts on Daily Performances* (OIDP) и *Oral Health Impact Profile* (ОНИР) (123). Квалитет живота повезан са оралним здрављем се може описати кроз четири главна домена: орално функционисање, орофацијални бол, орофацијални изглед и психосоцијални утицај, при чему се сматра да се ефекат сваког оралног обољења може изразити преко једне или више наведених димензија (119,124). У студији која је укључила 15 800 испитаника из 32 земље света показано је да управо из та четири разлога пацијенти у највећој мери траже стоматолошку помоћ (125).

Најчешће коришћен упитник за процену квалитета живота повезаног са оралним здрављем је *Oral Health Impact Profile* (ОНИР) (126). Развијен је 1994. године у Аустралији и од тада је преведен на велики број светских језика, укључујући и српски (119,127). Постоје различити облици овог инструмента - ОНИР-49 (првобитна верзија са 49 питања), ОНИР-14 (краћа верзија са 14 питања), ОНИР-5 (ултракратка верзија са 5 питања), ОНИР-edentulism (прилагођен безубим пацијентима), ОНИР-temporomandibular disorders (за пацијенте са поремећајима темпоромандибуларног зглоба), ОНИР-aesthetic (за евалуацију денталних естетских проблема) и ОНИР-prosthodontics (за протетске пацијенте) (128-134).

Међу њима, ОНИР-14 је најзаступљенији у клиничким истраживањима и рутинској пракси због своје практичности (садржи мањи број питања у односу на ОНИР-49) док истовремено показује задовољавајућ ниво поузданости, ваљаности и прецизности (126). Састоји се од седам домена кроз које се процењује квалитет живота повезан са оралним здрављем: функционална лимитираност, физичка бол, психолошка неугодност, физичка неспособност, психолошка неспособност, социјална неспособност и хендикеп (127). Сматра се адекватним показатељем перцепције пацијената о њиховом оралном здрављу и утицају истог на физички, психолошки и социјални аспект живота.

1.3.3. Квалитет живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом

Квалитет живота повезан са здрављем је међу најзначајнијим исходима у реуматологији и медицини уопште, будући да његово побољшање представља један од кључних циљева регулаторних органа у области здравства и фармацеутске индустрије (135).

Резултати великог броја истраживања која су спроведена до данас показали су да је квалитет живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом значајно снижен (136-138). Доказано је да многобројни фактори могу имати негативан утицај: сувоћа, хронични бол, физички и ментални умор, депресија и анксиозност (139). У једној студији је забележено да су бол и умор главни предиктори смањеног квалитета живота у овој популацији (140). У истраживању сличног дизајна су умор, тендомијалгија, захваћеност зглобова, коришћење вештачке саливе и антидепресива као и мушки пол идентификовани као најважнији показатељи лошијег квалитета живота (141). У студији спроведеној у Сједињеним Америчким Државама, интензитет бола и депресија су представљали јединствене индикаторе емоционалног благостања, док су старост и телесни умор били предсказатељи физичког функционисања испитаника (142). Сматра се да је смањење квалитета живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом слично оном које је забележено код пацијената са реуматоидним артритисом, фибромијалгијом и системским еритемским лупусом (143).

Ксеростомија и хипосаливација имају значајан негативан ефекат на свакодневно функционисање и социјалне везе пацијената са примарним Сјегреновим синдромом. Орално здравље сматра се независним предиктором квалитета живота што имплицира да има важан утицај на пацијентову перцепцију сопственог здравља и благостања (143). Лошији квалитет живота у овој популацији повезан је са дисгеузијом (поремећај укуса), халитозом (непријатан задах) и глосопирозом (пецкање језика), према резултатима једне студије (144). Доказано је да орални дистрес у великој мери негативно утиче на самопоуздање и самопоштовање у социјалним и емоционалним односима (145).

За процену квалитета живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом до сада су најчешће употребљавани општи упитници као што су SF-36 и EQ-5D. Иако они имају своје предности, основни недостатак им је што не могу да обједине све аспекте који су од значаја за оболеле који припадају овој популацији (109). До сада је дизајниран само један специфичан инструмент за евалуацију квалитета живота повезаног са здрављем пацијената са примарним Сјегреновим синдромом - *The Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life (PSS-QoL)*. Развијен је у склопу докторске дисертације др Анђелике Лакнер са Медицинског факултета Универзитета у Грацу 2016. године. Састоји се од два основна домена - физичког (обухвата нелагоду и сувоћу) и психосоцијалног. Психометријско тестирање је показало да овај упитник поседује задовољавајући степен поузданости, ваљаности и прецизности (109). Један од циљева овог истраживања биће превод на српски језик, транскulturолошка адаптација и валидација PSS-QoL упитника како би у будућности могао да постане део рутинске праксе и клиничких истраживања у нашој земљи.

1.3.4. Превод, културолошко прилагођавање и психометријско тестирање инструмената за процену квалитета живота

Процена квалитета живота повезаног са здрављем представља есенцијални део евалуације здравствене заштите и подвлачи значај перспективе пацијената о терету болести и ефикасности примењене терапије. Данас је у литератури присутно на стотине општих и специфичних упитника од којих је већина преведена на бројне светске језике и успешно се користи у истраживачке сврхе (114). За превод, културолошко прилагођавање и психометријско тестирање инструмената постоје јасно дефинисане смернице чиме се осигурава поуздан и ваљан упитник који обезбеђује прецизне и тачне резултате.

1.3.4.1. Превод упитника

Формални превод упитника на одређени језик је сложена ствар која захтева преношење значења изворног инструмента уз придржавање општих захтева за дизајн упитника попут јасноће и флуентности као и граматичких, идиоматских и прагматичких правила циљне културе. Иницијални превод упитника са оригиналног језика би требало да изврше најмање два независна (билингвална) преводиоца, пожељно, на свој матерњи језик. Препоручљиво је да један од преводилаца буде упознат са садржајем упитника како би превод био што вернији оригиналном инструменту. Саветује се да други преводилац не буде упућен у циљеве упитника да би се могле детектовати суптилне разлике у односу на оригиналну верзију. Све дистинкције које постоје треба продискутовати и разрешити или међусобно или укључити још једног независног преводиоца који није био део преводилачког тима за дати инструмент (146). Након тога, неопходно је преведену верзију превести назад на оригинални језик како би се осигурала тачност и прецизност превода. Овај посао, такође, треба поверити независним преводиоцима (чији матерњи је језик оригиналног инструмента) који нису информисани о концептима које упитник мери (147).

Формирање експертског одбора се препоручује ради обезбеђивања пре-финалне верзије упитника. У склопу комитета би се требало наћи стручњаци који су упознати са конструктом од интереса, методолог, преводиоци и ако је могуће, аутори оригиналног инструмента. Улога експертског одбора је да процени све преводе и да просуди да ли су оригинална и преведена верзија еквивалентне на семантичком, идиоматском, искуственом и концептуалном нивоу. Разлике које се уоче морају бити решене уз постизање консензуса о свим ставкама које упитник садржи како би се формирала пре-финална верзија. По потреби је могуће поновити процес превођења (146).

1.3.4.2. Пилот тестирање

Пре-финалну верзију би требало тестирати у оквиру пилот истраживања на мањем броју испитаника (30-50). По завршетку попуњавања упитника, све учеснике би требало замолити за мишљење (усмено или помоћу отворених питања) о свакој појединачној ставки и понуђеним одговорима на исте како би се могла донети процена о томе да ли је задржано оригинално значење као и да би се потврдили јасноћа и разумљивост свих питања. Пилот тестирање је могуће поновити више пута у циљу добијања најадекватније финалне верзије упитника (146).

1.3.4.3. Психометријско тестирање упитника

Након пилот тестирања и последичног ревидирања упитника спроводи се тестирање на великом узорку испитаника ради иницијалне валидације.

1.3.4.3.1. Поузданост (енг. *reliability*)

Поузданост је способност инструмента да конзистентно репродукује резултате приликом поновљених истраживања на истом узорку. Може се дефинисати и као стабилност резултата током времена (148). Овај термин је први пут представљен 1904. године и описан као однос између варијанси правих скорова и варијанси посматраних скорова (149). Постоји више начина за евалуацију поузданости упитника: одређивањем интерне конзистенције (унутрашње сагласности), методом паралелних форми и проценом тест-ретест стабилности.

Интерна конзистенција представља степен до ког су ставке инструмента међусобно повезане тј. конзистентне у мерењу истог конструкта (150). Најчешће се процењује на основу *Cronbach's alpha* коефицијента који може бити у распону од 0 (не постоји унутрашња сагласност) до 1 (постоји савршена унутрашња сагласност). У пракси, резултат од најмање 0,7 означава адекватан степен интерне конзистенције (146). Ако је вредност овог коефицијента сувише мала, то може упућивати на лошу међусобну повезаност ставки тако да би оне које показују низак степен корелације са укупним скором упитника требало бити ревидиране или избачене, док сувише висока вредност (преко 0,9) сугерише постојање сувишних ставки које би требало уклонити (151).

Метода паралелних форми подразумева две или више форми упитника истог садржаја који се дају истим испитаницима у исто време (149). Користе се различито формулисани упитници за мерење истоветног конструкта. Питања или одговори су парафразирани или је њихов редослед измењен како би се креирале ставке које су сличне али не идентичне. Што је степен корелације између две форме већи, то су они еквивалентнији. Ова метода се ретко користи будуће да је тешко или готово немогуће осигурати да су два теста заиста паралелна (150).

Тест-ретест поузданост се односи на степен до ког су одговори испитаника релативно конзистентни након поновљеног попуњавања истог упитника. Процењује се на основу коефицијента интракласне корелације (ИСС). Може се посматрати као стабилност особина испитаника као што су одлике личности, интересовања или ставови који су релативно непромењиви током времена. Уколико је инструмент креиран да мери пролазне атрибуте онда се тест-ретест поузданост не примењује будући да је очекивано да ће доћи до промена у одговорима испитаника између два мерења. Што се тиче времена које је потребно да прође између два попуњавања упитника, ако је оно сувише кратко, испитаници ће се можда сећати својих одговора од прошлог пута, што ће за последицу имати прецењивање тест-ретест поузданости, док у супротном случају, њихови одговори могу бити другачији услед различитих фактора. Време које протекне би требало да омогући заборављање претходних одговора али и да спречи промене које би могле да утичу на процену тест-ретест стабилности (146).

1.3.4.3.2. Ваљаност (енг. *validity*)

Ваљаност (валидност) представља степен до ког инструмент мери конструкт за који је намењен. Односи се на то у ком обиму упитник задовољава стандарде одређених критеријума за процену квалитета инструмената (149). Разликује се неколико типова валидности: садржинска валидност (енг. *content validity*), конструктивна валидност (енг. *construct validity*) и критеријумска валидност (енг. *criterion validity*).

Садржинска валидност се односи на степен до ког ставке инструмента представљају читав теоријски концепт који упитник евалуира. У процени садржинске валидности би требало да учествују експерти који су упознати са конструктом упитника и који треба да дају свој суд да ли ставке адекватно мере појаву од интереса. У склопу садржинске валидности се оцењује да ли су питања једноставна и јасна, да ли покривају све проблеме испитаника, да ли недостају важне ставке као и да ли нека од питања угрожавају приватност испитаника (149).

Конструктивна валидност је најважнији концепт у евалуацији упитника намењених за процену појава које не могу бити директно посматране (нпр. бол). Евалуира се на основу процене повезаности са другим варијаблама при чему корелација може бити позитивна, негативна или непостојећа. У пракси се мери поређењем са већ постојећим инструментима који анализирају исте/сличне (конвергентна валидност) или различите (дивергентна валидност) конструкте. У првом случају се очекује јака корелација будући да мере исте теоријске појаве док се у другом случају претпоставља слаба или непостојећа повезаност, имајући у виду да се пореде различити концепти (149).

Критеријумска валидност процењује да ли се резултати новог упитника поклапају са већ постојећим инструментима који се сматрају „златним стандардом“ за процену одређеног конструкта. Разликују се два облика - конкурентна (енг. *concurrent*) и предиктивна (енг. *predictive*) валидност. Конкурентна валидност мери ниво корелације између два инструмента који процењују исту или сличну појаву. Са друге стране, предиктивна валидност је могућност упитника да предвиди будуће догађаје, понашања или исходе, што се постиже коришћењем корелационог коефицијента (150). Главна разлика између њих јесте временски оквир поређења - код конкурентне валидности два инструмента се пореде у исто време, док се код предиктивне валидности пореди инструмент који мери одређени конструкт у једном тренутку са исходом који ће се десити касније (152).

1.3.4.4. Накнадна валидација

Након иницијалне, претходно описане, потребно је спровести и накнадну валидацију како би се анализирала способност инструмента да дискриминише између различитих кохорти пацијената. Препоручује се спровођење неколико истраживања која укључују различите групе испитаника и интервенција чиме би могло да се оцени да ли нови упитник може да направи разлику међу групама (146).

II

Циљеви и хипотезе

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1. Циљеви студије

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* (СРITN), 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.

2.2. Хипотезе студије

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 учесталосћу.
- 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.

III

**Материјал и
метод**

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1. Врста студије

Истраживање је реализовано као клиничка опсервациона студија, са проспективним праћењем и прикупљањем података, по дизајну случај - контрола. Студију је одобрио Етички одбор Универзитетског клиничког центра Крагујевац (бр. 01/20 - 657, 09.09.2020).

3.2. Популација, време и место истраживања

У студију су укључени пацијенти Клинике за реуматологију и других организационих јединица Универзитетског клиничког центра Крагујевац са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома. Дијагноза обољења је постављена од стране надлежног ординаријуса - специјалисте интерне медицине - реуматолога, према важећим критеријумима, а оралних манифестација од стране доктора стоматологије.

Истраживање је спроведено у периоду од јула 2021. до јула 2022. године.

Критеријуми за укључивање: одрасли испитаници са потврђеном дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома на основу критеријума Америчког колеца 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 гастроезофагеалне рефлуксне болести, пушење, хронична конзумација алкохола, медикаменти који утичу на лучење пљувачке (антидепресиви, антипсихотици, анксиолитици и антипаркинсонци).

3.3. Јединице посматрања и узорак

Прву групу (контрола) чине пацијенти са субјективним тегобама (ксеростомија) и оралним променама које су директна последица хипосаливације (сува слузокожа усне дупље, сув језик са или без фисура). Ова група садржи 40 испитаника.

Другу групу (случај) сачињавају пацијенти који поред наведених имају додатне патолошке промене (ексфолијативни хеилитис, ангуларни хеилитис, афте, улцерације, гингивитис, каријес на атипичним локализацијама, географски језик, гљивичне инфекције...) и симптоме (поремећај укуса, жарење и пецкање, проблеми са жвакањем, гутањем, говором и ношењем протетских надокнада) у усној дупљи. У овој групи се налази 40 испитаника.

Класификација испитаника је спроведена сходно методолошком приступу у ранијим сличним студијама и уважавајући дијагностичке критеријуме Европске лиге против реуматизма и Америчког колеца за реуматологију (84).

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 (153). 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. 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.

Како је протоколом предвиђено да се на половини прикупљеног узорка спроведе међуанализа, то је и учињено а резултати су показали статистички значајну разлику између испитиваних група у погледу исхода од интереса, услед чега је одлучено да величина студијског узорка буде 80 испитаника (40 у групи случај и 40 у контролној групи).

3.4. Извор података и варијабле

У истраживању су опсервиране независне варијабле (узроци), зависне варијабле (исход) и збуњујуће варијабле (фактори који утичу на исход и узроке).

Независне варијабле су присуство оралних промена и симптома (примарна) и вредности стоматолошких индекса за процену стања потпорног апарата зуба и нивоа оралне хигијене (СРITN, плак индекс, гингивални индекс и индекс крварења гингиве), вредност скорa скале *Xerostomia Inventory* (XI) и вредност ESSDAI индекса за евалуацију активности болести (секундарне).

Зависне варијабле су вредност скорa инструмента ОНП-14 (примарна) којим се мери утицај оралног здравља на квалитет живота (примарни исход) и вредности скорова који указују на квалитет живота евалуиран скалама SF-36, EQ-5D и *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale* (FACIT - Fatigue) и вредност скорa ESSPRI инструмента, којим се квантификују кључне субјективне тегобе које прате примарни Сјегренов синдром (секундарне).

Збуњујуће варијабле су 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 Ц-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.

3.4.1. Инструменти истраживања

3.4.1.1. Социо - демографске карактеристике испитаника

За прикупљање података о испитаницима коришћен је Социо - демографски упитник сачињен за потребе овог истраживања. Овим упитником добијени су следећи демографски, социо - економски и здравствени подаци: пол, узраст, висина, телесна тежина, индекс телесне масе, ниво образовања, радни статус, брачно стање, конзумација алкохола, бављење физичком активношћу, придружене болести, фармакотерапија, навике везане за орално здравље.

3.4.1.2. Мерење квалитета живота повезаног са здрављем

Мерење квалитета живота извршено је употребом одговарајућих стандардизованих упитника - SF-36, EQ-5D, OHIP-14 и FACIT-Fatigue.

3.4.1.2.1. SF-36

SF-36 је инструмент који служи за процену општег квалитета живота повезаног са здрављем. Садржи 36 питања од којих се 35 односе на здравствени статус пацијената у последње 4 недеље а једно на промену здравственог стања у односу на период од пре годину дана. Овим упитником се евалуира 8 домена квалитета живота: физичко функционисање, физичка способност, телесна бол, опште здравље, виталност, социјално функционисање, менталне способности и ментално здравље. Вредност сваког домена се бодује од 0 до 100, при чему виша вредност подразумева бољи квалитет живота. Домени се могу сумирати у две скале: скалу физичког здравља, која обухвата првих пет домена и скалу менталног здравља, којој припадају последњих пет домена (115). Потребно је између 5 и 10 минута за попуњавање упитника. Лиценца за коришћење српске верзије и пратећи софтвер за бодовање добијени су од надлежне компаније *Quality Metric Incorporated (OptumInsight)*.

3.4.1.2.2. EQ-5D

EQ-5D представља општи упитник за евалуацију квалитета живота који обухвата пет домена - покретљивост, бригу о себи, уобичајене активности, бол/нелагодност и узнемиреност/потиштеност (116). Свака димензија садржи пет понуђених одговора који се бодују од 1 до 5 (нема проблема, лакши проблеми, умерени проблеми, озбиљни проблеми и екстремни проблеми), а испитаник бира један од њих (онај који најбоље описује његово здравствено стање на дан испитивања). Други део упитника се састоји од визуелно-аналогне скале која је обележена од 0 (најгоре здравствено стање које се може замислити) до 100 (најбоље здравствено стање које се може замислити), а испитаници треба да означе место на скали које одговара њиховом здравственом стању и тај број упишу у понуђену коцкицу. Добијени резултати се конвертују у вредност корисности квалитета живота (од 0 до 1) према одговарајућим, претходно стандардизованим таблицама мапирања, за дату популацију (154). Дозвола за коришћење српске верзије упитника у непрофитне, академске сврхе обезбеђена је од стране *EuroQol Research Foundation*.

3.4.1.2.3. OHIP-14

OHIP-14 је концизан инструмент који се користи за процену утицаја оралног здравља на различите домене квалитета живота пацијената. Садржи 14 питања која су подељена у седам области: функционална лимитираност, физичка бол, психолошка неугодност, физичка неспособност, психолошка неспособност, социјална неспособност и хендикеп. Одговор на свако питање бодује се на скали од 0 (никад) до 4 (веома често), на основу тога у којој мери се дата изјава односи на испитаника. Максимални резултат који је могуће забележити износи 56 поена. Виши скор указује на већи негативни утицај оралног здравља на квалитет живота (155). Дозвола за коришћење ове скале добијена је од аутора српске верзије (проф. др Ивица Станчић, др Маргарета Лекић).

3.4.1.2.4. FACIT-Fatigue

FACIT - Fatigue упитник чини 13 питања усмерених ка квантификацији умора који одликује већину реуматолошких обољења а јавља се, у мањој или већој мери, код око 70% пацијената са дијагнозом Сјегреновог синдрома, будући да је умор један од најчешћих симптома са којим се они сусрећу (156). Првобитно је развијен са циљем процене умора код онколошких пацијената али је након тога коришћен код многобројних хроничних обољења, укључујући и примарни Сјегренов синдром. Инструмент евалуира следеће домене: физичко благостање, друштвено/породично окружење, емоционално стање, функционалну способност и додатне бриге. Свака изјава се бодује на скали од 0 (нимало) до 4 (веома много) чиме се процењује ниво умора током последњих седам дана. Максималан скор износи 52 поена - нижи резултати упућују на већи утицај умора на свакодневно функционисање пацијената и њихов квалитет живота. Вредности испод 30 означавају значајан умор (140). Време неопходно за попуњавање овог упитника износи мање од пет минута. Лиценца за употребу FACIT-Fatigue инструмента у истраживачке сврхе обезбеђена је од *FACIT.org*.

3.4.1.3. Процена активности болести

Процена активности болести извршена је применом одговарајућих инструмената - ESSDAI, ESSPRI и XI.

3.4.1.3.1. ESSDAI

ESSDAI је клинички индекс који се користи за процену активности болести код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом. Састоји се од 12 домена тј. система органа (кожа, плућа, бубрези, зглобови, мишићи, периферни нервни систем, централни нервни систем...) који су подељени на 3 или 4 нивоа активности. У оквиру индекса постоје детаљни описи који се односе на сваки ниво активности чиме се обезбеђује стандардизована процена системске активности код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом. Ниво активности болести, према ESSDAI индексу, може се дефинисати као: низак ($ESSDAI < 5$), умерен ($5 \leq ESSDAI \leq 13$) и висок ($ESSDAI \geq 14$) (89).

Овај инструмент се, такође, користи као златни стандард за мерење системске активности у клиничким и биолошким студијама чији је циљ анализа нових биомаркера активности. Сматра се да показује добру корелацију са биомаркерима Б-ћелија као што су $\beta 2$ микроглобулин, лаки ланци имуноглобулина и цитокин BAFF (фактор активације Б-ћелија) а може указивати и на ризик од развоја лимфома (157,158).

3.4.1.3.2. ESSPRI

ESSPRI представља инструмент за евалуацију најзначајнијих симптома (сувоћа, умор и телесни бол) пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (90). Састоји се од 3 нумеричке скале на којима се од 0 (без симптома) до 10 (максимална сувоћа/умор/бол) изражава интензитет датих тегоба у последње две недеље. Вредност индекса се рачуна као аритметичка средина збира све три скале при чему се вредности ESSPRI < 5 сматрају прихватљивим стањем са аспекта пацијента, док ESSPRI ≥ 5 означава незадовољавајући статус. Овај инструмент се врло често користи у клиничким истраживањима зато што може бити значајан предиктор здравственог стања пацијената а, такође, врло добро корелира са доменима квалитета живота повезаног са здрављем (159).

3.4.1.3.3. XI

XI је скала састављена од 11 питања која се употребљава за процену степена сувоће усне дупље (160). Свако питање се бодује од 1 (никад) до 5 (увек) а укупан резултат може бити у распону од 11 до 55. Поред тога што пружа увид у перцепцију пацијената о присутном осећају сувоће, овај упитник се може користити и за евалуацију успеха терапијских интервенција које се примењују у циљу смањења ксеростомије (сматра се да промена скорa од 6 или више поена може бити клинички значајна) (161,162).

3.4.1.4. Процена коморбидитета

Charlson Comorbidity Index (CCI) представља широко коришћен алат који се употребљава за предикцију десетогодишњег преживљавања код пацијената са мултиплим коморбидитетима. Сваки здравствени проблем се бодује одређеним бројем поена који се сабирају при чему је виши скор повезан са већим ризиком од смртности. Најчешће се примењује у клиничким истраживањима која се баве одређеним обољењима или интервенцијама, како би се разумео ефекат придружених стања (кардиоваскуларна обољења, хронична опструктивна болест плућа, неуролошка стања, дијабетес мелитус, болести јетре, малигна обољења) на резултате лечења или исходе код пацијената. Поред тога, може се користити приликом планирања терапије или интервенција, као и за праћење прогресије коморбидитета у току времена (163).

3.4.1.5. Превод, транскултуролошка адаптација и процена психометријских карактеристика српске верзије PSS-QoL упитника

Превод и културолошка адаптација PSS-QoL упитника су извршени према смерницама *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* водича (147). Стандардни протокол подразумева да два истраживача чији је матерњи језик српски преведу упитник независно један од другог, након чега се те две верзије међусобно пореде и спајају у једну, водећи рачуна о лингвистичким особеностима српског језика. Након тога, потребно је превести спојену верзију назад на енглески. За то је задужена особа чији је матерњи језик енглески а која одлично говори српски, при чему она није претходно упозната са оригиналном верзијом упитника. Превод спојене верзије упитника упоређен је са оригиналном, након чега је усвојена коначна српска верзија PSS-QoL упитника. Одговарајуће карактеристике упитника, попут јасноће и разумљивости, процењене су у оквиру пилот студије на 30 пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (159). Пацијенти су упитник попунили два пута у року од 14 дана (други пут је попуњавање извршено телефонским путем).

Поузданост упитника представља његову способност да евалуира одређени конструкт (148). Испитивање поузданости упитника је извршено на три начина. Први је подразумевао одређивање интерне конзистенције израчунавањем коефицијента *Cronbach's alpha* за цео упитник. Уколико он износи 0,7 или више, интерна конзистенција се сматра задовољавајућом. Други начин је укључио поделу упитника на два дела *split-half* методом, након чега је за сваки део одређен коефицијент *Cronbach's alpha* а затим и *Spearman-Brown* коефицијент користећи *Spearman-Brown* предвиђајућу формулу. На крају је анализирана тест-ретест поузданост (временска стабилност) упитника мерењем коефицијента интракласне корелације (ICC). Уколико су његове вредности веће од 0,7, поузданост се дефинише као задовољавајућа.

Ваљаност представља степен до којег упитник мери појаву од интереса - разликују се конвергентна (резултати испитиване скале се поклапају са резултатима скале која мери сродну појаву) и дивергентна (резултати испитиваног инструмента нису слични резултатима инструмента који процењује разнородну појаву) ваљаност (149). Конвергентна ваљаност анализирана је на основу корелације укупног скорa PSS-QoL упитника са резултатима ESSPRI, EQ-5D и OHIP-14 скала док је за евалуацију дивергентне ваљаности употребљен упитник *Emotion Regulation Questionnaire (ERQ)* (процењује индивидуалне разлике у емотивној регулацији).

Анализа главних компоненти упитника служи за процену његове интерне структуре односно утврђивање броја компоненти које мери. Пре извођења факторске анализе, потребно је проверити да ли су испуњени услови два теста - *Bartlett's Test of Sphericity* ($<0,05$) и *Kaiser-Meyer-Olkin Test for Sampling Adequacy* ($>0,5$). Након тога се број компоненти одређује на основу сопствених вредности (>1), дијаграма превоја и факторских тежина ($>0,3$).

3.4.2. Лабораторијски параметри

Хематолошки и имунолошки параметри пацијената који су узети у обзир су: брзина седиментације еритроцита, број леукоцита, Ц - реактивни протеин (CRP), имуноглобулини класе А, М, G (IgA, IgM, IgG), компоненте комплемента C3 и C4, реуматоидни фактор (RF) и антинуклеарна антитела (ANA).

Табела 3.1. Лабораторијске референтне вредности

Лабораторијски параметар	Референтне вредности
Брзина седиментације еритроцита (mm/h)	<12
Број леукоцита ($10^9/L$)	3,9 - 10,2
CRP (mg/L)	0,0 - 6,0
IgA (g/L)	0,7 - 4,0
IgM (g/L)	0,4 - 2,3
IgG (g/L)	7,0 - 16,0
C3 (g/L)	0,9 - 1,8
C4 (g/L)	0,1 - 0,4
RF (IU/ml)	0 - 30
ANA	>1,2

CRP - Ц - реактивни протеин; **RF** - реуматоидни фактор; **ANA** - антинуклеарна антитела

Сви наведени параметри су мерени у Служби за лабораторијску дијагностику Универзитетског клиничког центра Крагујевац а прикупљени су из здравствених картона испитаника.

Референтне вредности праћених параметара наведене су у Табели 3.1.

3.4.3. Процена оралног здравља пацијената

Орално здравље пацијената процењено је на основу детаљног стоматолошког прегледа и одговарајућих пародонталних индекса - CPITN, плак индекс, гингивални индекс и индекс крварења гингиве, у стоматолошкој ординацији, под вештачким осветљењем, користећи стоматолошко огледалце и сонду, од стране једног обученог истраживача (доктора стоматологије), ради конзистентности и објективности добијених резултата.

3.4.3.1. Орални статус

Анализа стања усне дупље извршена је у просторијама Завода за стоматологију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Дијагноза оралних манифестација постављена је пратећи смернице Светске здравствене организације, на основу објективног прегледа меких ткива (усана, образне слузокоже, гингиве, слузокоже тврдог и меког непца, језика и пода усне дупље) и тврдих зубних ткива, при чему су забележени тип лезије, њена локализација, клинички изглед и пратећи симптоми, као и подаци о присутности мобилних и фиксних протетских надокнада (164).

3.4.3.2. CPITN

CPITN (WHO, 1982) је индекс за процену стања потпорног апарата зуба и потреба за лечењем (165). За преглед се користи посебно дизајнирана сонда Светске здравствене организације која на свом врху има куглицу пречника 0,5 mm, а градуисана је на 3,5, 5,5, 8 и 11 mm. Одређивање овог индекса врши се по секстантима - три у горњој и три у доњој вилици (неопходно је да у секстанту буду присутна најмање 2 зуба; уколико се налази само један, он се прикључује суседном секстанту). Сондирају се сви присутни зуби, при чему је неопходно открити најтеже оштећење пародонцијума, а оно се, на основу наведене класификације (Табела 3.2), означава као вредност целог секстанта. Индекс се рачуна тако што се саберу бодови за појединачне секстанте и поделе бројем прегледаних секстаната (166). На основу те добијене вредности одређује се потреба за терапијом (Табела 3.3).

Табела 3.2. CPITN (критеријуми за бодовање)

0 бодова	здрав пародонцијум
1 бод	крварење гингиве после пажљивог сондирања
2 бода	наслаге на зубима, проминентне пломбе, неадекватни стоматолошки радови
3 бода	пародонтални џепови дубине 3,5 до 5,5 mm
4 бода	пародонтални џепови дубљи од 5,5 mm

Табела 3.3. Потреба за лечењем (терапијски захвати)

0	ако је CPITN=0, није потребно лечење
1	ако је CPITN=1, обука о одржавању оралне хигијене, мотивација
2	ако је CPITN= 2 и 3, обука о одржавању оралне хигијене, уклањање каменца и других наслага, корекција лоших стоматолошких радова, обрада џепова
3	ако је CPITN=4, поред каузалне терапије потребна је и пародонтална хирургија

3.4.3.3. Плак индекс

Плак индекс (Silness-Löe, 1964) представља индекс оралне хигијене којим се процењују присуство и количина оралног биофилма. Потребно је да најпре пацијент испере уста водом како би се одстраниле све меке наслаге, изузев денталног плака, након чега се приступа одређивању овог индекса, користећи стоматолошку сонду. Плак индекс се може испитивати на свим присутним зубима или само на одабраним (166).

У овом истраживању плак индекс је одређен на следећим репрезентативним зубима (на мезијалној, дисталној, вестибуларној и оралној површини): горњи десни први кутњак, горњи десни латерални секутић, горњи леви први преткутњак, доњи леви први кутњак, доњи леви латерални секутић и доњи десни први преткутњак. У случају да неки од испитиваних зуба није био присутан у усној дупљи, није међан другим зубом.

Плак индекс зуба се рачуна тако што се све добијене вредности саберу и поделе са четири док се укупан плак индекс добија тако што се збир плак индекса за појединачне зубе подели бројем прегледаних зуба (Табела 3.4).

Табела 3.4. Плак индекс (критеријуми за процену присуства оралног биофилма)

0 бодова	нема плака ни објективно ни при испитивању сондом
1 бод	танка наслага плака која је невидљива за око а може се видети повлачењем сонде
2 бода	умерена количина плака која се јасно види
3 бода	обилна наслага плака

3.4.3.4. Гингивални индекс

Гингивални индекс (Löe-Silness, 1963) се користи за клиничку анализу гингиве, при чему се утврђује да ли је она здрава или инфламирана, као и степен присутне инфламације (Табела 3.5). Стање гингиве је процењено на следећим зубима: горњи десни први кутњак, горњи десни латерални секутић, горњи леви први преткутњак, доњи леви први кутњак, доњи леви латерални секутић и доњи десни први преткутњак.

Овај индекс се израчунава тако што се саберу све вредности стања гингиве (са све четири стране зуба) након чега се тај збир дели са четири, а затим и са бројем прегледаних зуба. Уколико је добијена вредност у опсегу од 0,1 до 1,0 у питању је блага инфламација, од 1,1 до 2,0 ради се о умереној инфламацији, док вредности између 2,1 и 3,0 упућују на инфламацију великог интензитета (166,167).

Табела 3.5. Гингивални индекс (стање гингиве изражено у бодовима)

0 бодова	нормална гингива (нема промене боје, облика и величине гингиве)
1 бод	блага инфламација (блага промена боје гингиве, благи едем, нема крварења приликом сондирања сулкуса, већ 15-20 секунди након)
2 бода	умерена инфламација (црвенило гингиве, едем гингиве, крварење у току сондирања сулкуса)
3 бода	јака инфламација (очигледно црвенило гингиве, изразити едем, спонтано крварење гингиве)

3.4.3.5. Индекс крварења гингиве

Индекс крварења гингиве (Mühlemann, 1977) представља поуздан индикатор степена инфламације гингиве, а приликом његовог одређивања бележи се крварење гингиве које је провоцирано пародонталном сондом. Најпре се сондира дистални а затим и мезијални део сулкуса, од базе папиле ка њеном врху. Овај индекс се једноставно израчунава и то тако што се збир бодова за испитиване зубе подели бројем прегледаних зуба, а затим се добијена вредност подели са два (166).

Табела 3.6. Индекс крварења гингиве (интензитет крварења)

0 бодова	нема крварења након сондирања
1 бод	тачкасто крварење после сондирања
2 бода	крварење у виду линије дуж ивице гингиве
3 бода	интердентални простор испуњен крвљу
4 бодова	профузно крварење

3.5. Статистичке анализе

Подаци добијени истраживањем су класификовани у одговарајуће групе и статистички анализирани. У статистичкој обради података коришћени су параметри дескриптивне статистике: фреквенције, проценти, медијана и распон. Испитивање нормалности дистрибуције података извршено је коришћењем *Kolmogorov-Smirnov* теста чији резултати су показали непараметарску природу варијабле. Категоријске варијабле су изражене као бројеви и проценти, а нумеричке као медијана и интерквartilни распон (IQR). *Chi-Square* или *Fisher's Exact* тестови су коришћени за упоређивање категоријских варијабле. Нумеричке варијабле поређене су *Mann-Whitney U* тестом и *Kruskal-Wallis* тестом. Корелациони тест (*Spearman's correlation*) је употребљен за одређивање нивоа повезаности између варијабле од интереса. Утицај статистички значајних варијабле на исходе квалитета живота је процењен вишеструком линеарном регресијом. Статистичка значајност вероватноћа испитиваних разлика у вредностима варијабле између студијских група износила је $p < 0,05$. Сви статистички прорачуни су изведени употребом комерцијалног програмског пакета *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v22.0*.

IV

Результати

4. РЕЗУЛТАТИ

У првом делу овог поглавља представљене су најважније социо-демографске карактеристике испитаника, након чега су приказани најрелевантнији клинички подаци везани за њихово основно обољење, придружене хроничне болести као и навике везане за орално здравље.

У другом делу овог поглавља презентована су најзначајнија открића у погледу квалитета живота повезаног са здрављем пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, добијена анализом одговарајућих инструмената намењених за ту сврху.

У трећем делу овог поглавља изложени су и графички илустровани резултати процеса формалног превода, транскултуролошке адаптације и валидације српске верзије PSS-QoL упитника.

У четвртном делу овог поглавља изнета су запажања везана за орални статус испитаника са примарним Сјегреновим синдромом, укључујући и пародонталне индексе који описују стање потпорног апарата зуба и степен оралне хигијене. На самом крају, наведене су значајне корелације између посматраних параметара и њихов утицај на исходе квалитета живота.

4.1. Карактеристике испитаника

4.1.1. Социо-демографске карактеристике испитаника

У истраживању је учествовало 80 пацијената подељених у две групе (случај и контрола) које су биле сличне у погледу социо - демографских карактеристика ($p > 0,05$), представљених у табели 4.1.

Табела 4.1. Социо - демографске карактеристике испитаника

Варијабле	Случај (N=40)	Контрола (N=40)
Пол^a [n (%)]		
Мушки	2 (5,0)	1 (2,5)
Женски	38 (95,0)	39 (97,5)
Старост (године)^b (медијана [IQR])	65,0 (9,0)	66,0 (9,0)
Висина (cm)^b (медијана [IQR])	166,0 (8,0)	164,0 (8,0)
Телесна тежина (kg)^b (медијана [IQR])	69 (15,0)	68 (16,0)
Индекс телесне масе (kg/m²)^b (медијана [IQR])	24,80 (4,1)	24,85 (5,4)
Образовање^a [n (%)]		
Основна школа	9 (22,5)	9 (22,5)
Средња школа	18 (45,0)	20 (50,0)
Факултет	11 (27,5)	10 (25,0)
Магистеријум /докторат	2 (5,0)	1 (2,5)
Радни статус^a [n (%)]		
Запослено лице	4 (10,0)	3 (7,5)
Незапослено лице	12 (30,0)	15 (37,5)
Пензионер/ка	24 (60,0)	22 (55,0)
Брачно стање^a [n (%)]		
Слободан/а	1 (2,5)	3 (7,5)
У вези/браку	29 (72,5)	26 (65,0)
Разведен/а	3 (7,5)	2 (5,0)
Удовац/ица	7 (17,5)	9 (22,5)
Алкохол^a [n (%)]		
Никад	36 (90,0)	39 (97,5)
Повремено	4 (10,0)	1 (2,5)
Често	0 (0,0)	0 (0,0)
Физичка активност^a [n(%)]		
Никад	30 (75,0)	29 (72,5)
Повремено	8 (20,0)	7 (17,5)
Често	2 (5,0)	4 (10,0)

IQR - интерквartilни распон; ^aFisher's Exact Test; ^bMann-Whitney U Test

4.1.2. Клиничке карактеристике испитаника везане за основну болест

Клинички подаци пацијената везани за основно обољење приказани су графички (графици 4.1 - 4.11) и табеларно (табела 4.2).

Просечно трајање болести било је статистички значајно дуже у групи случај (10,0 (13,0) година) у односу на контролну (7,0 (8,0) година) групу ($p < 0,05$).

4.1.2.1. Системске манифестације

Забележена је статистички значајна разлика између група у погледу присуства мишићно - скелетних манифестација ($p < 0,05$).

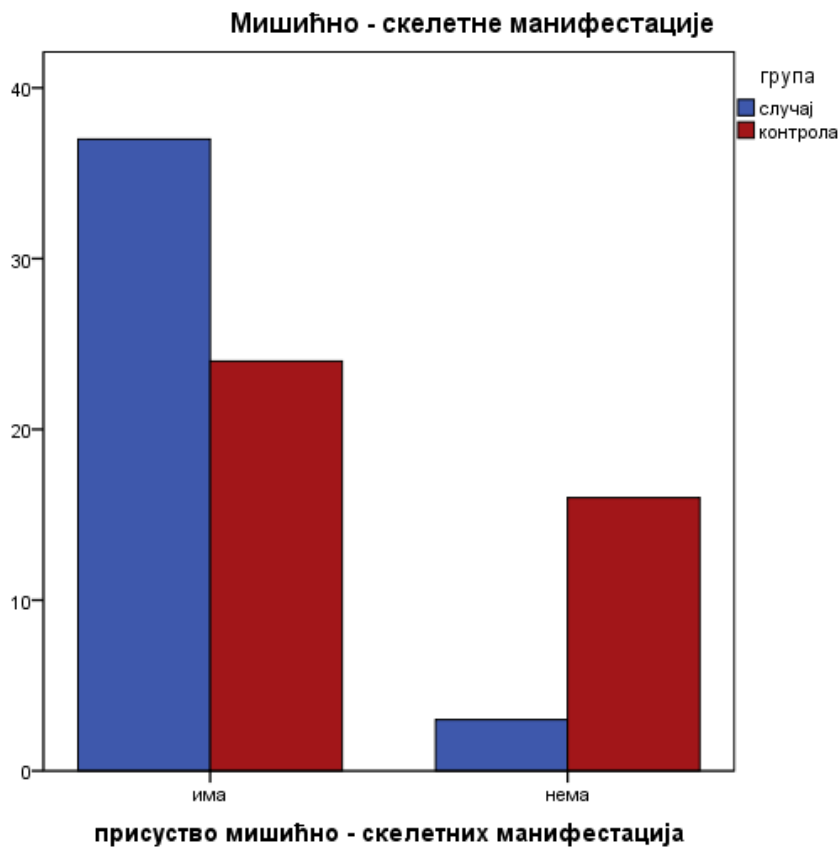


График 4.1. Мишићно - скелетне манифестације

Најучесталије мишићно-скелетне манифестације биле су артритис (22,5%), артралгије (12,5%) и мијалгије (7,5%).

Није забележена статистички значајна разлика између група у погледу присуства респираторних манифестација ($p > 0,05$).

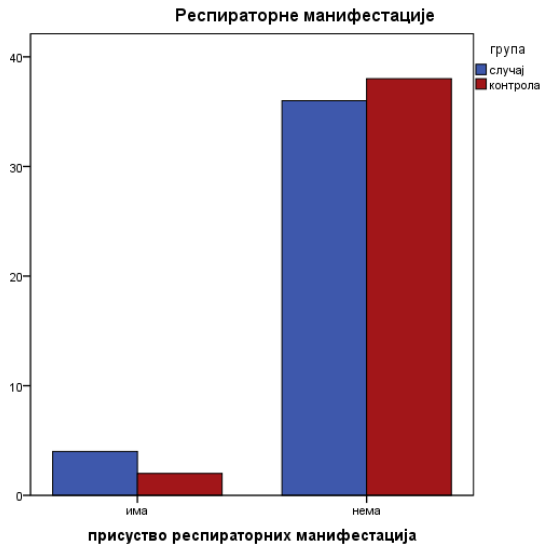


График 4.2. Респираторне манифестације

Најчесталије респираторне манифестације биле су перзистентни кашаљ (3,8%) и интерстицијска болест плућа (3,8%).

Није забележена статистички значајна разлика између група у погледу присуства ендокриних манифестација ($p > 0,05$).

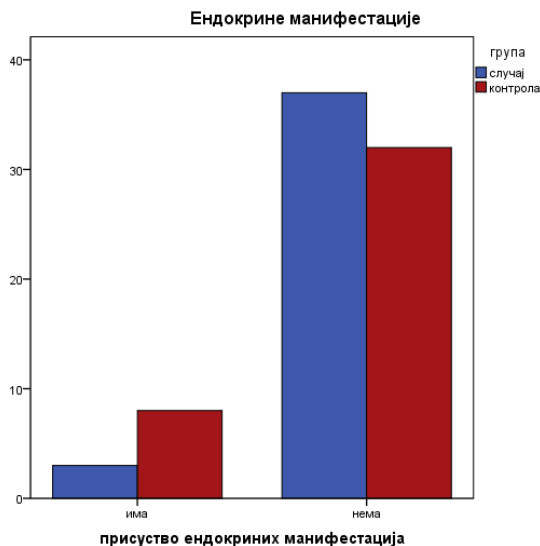


График 4.3. Ендокрине манифестације

Најчесталије ендокрине манифестације биле су хипотиреоидизам (12,5%) и дијабетес мелитус тип 1 (1,3%).

Није забележена статистички значајна разлика између група у погледу присуства реналних манифестација ($p > 0,05$).

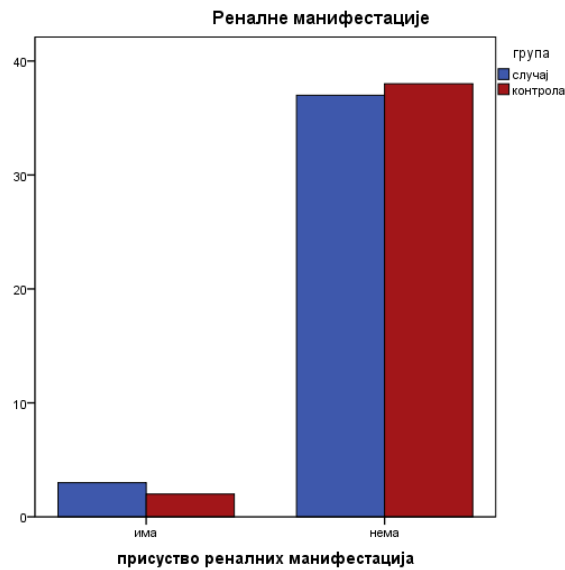


График 4.4. Реналне манифестације

Најучесталија ренална манифестација била је интерстицијални нефритис (2,5%).

Није забележена статистички значајна разлика између група у погледу присуства кожних манифестација ($p > 0,05$).

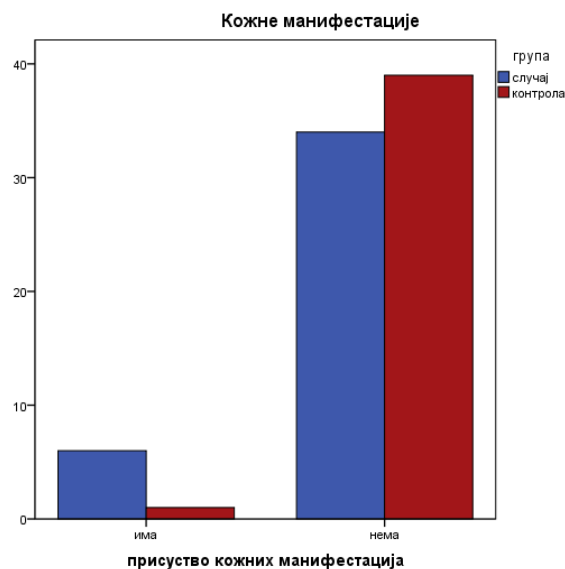


График 4.5. Кожне манифестације

Најучесталије кожне манифестације биле су васкулитис (5%) и Рејноов феномен (2,5%).

Није забележена статистички значајна разлика између група у погледу присуства неуролошких манифестација ($p > 0,05$).

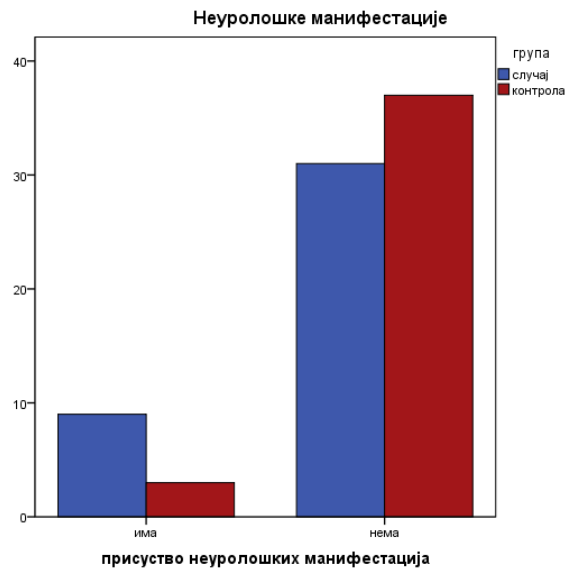


График 4.6. Неуролошке манифестације

Најучесталија неуролошка манифестација била је периферна неуропатија (15%).

Није забележена статистички значајна разлика између група у погледу присуства хематолошких манифестација ($p > 0,05$).

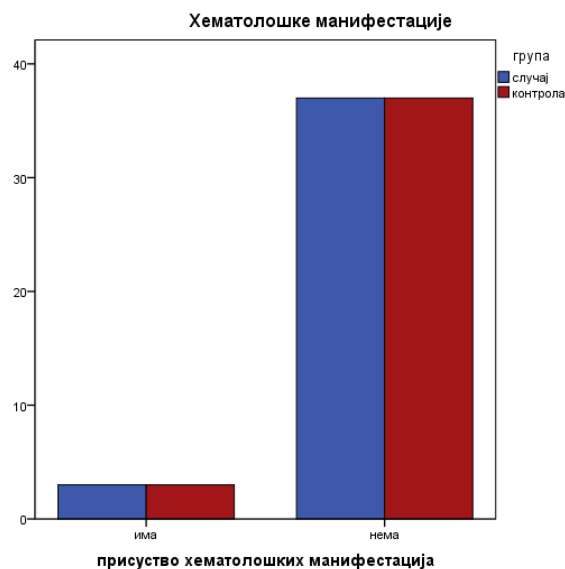


График 4.7. Хематолошке манифестације

Најучесталије хематолошке манифестације биле су анемија (2,5%), леукопенија (2,5%) и тромбоцитопенија (2,5%).

Није забележена статистички значајна разлика између група у погледу присуства имунолошких манифестација ($p > 0,05$).

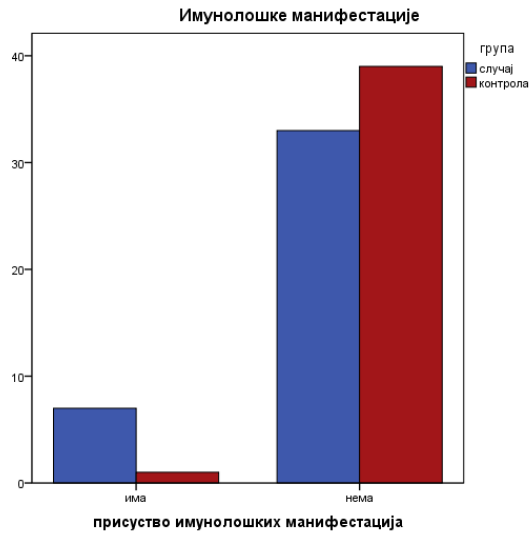


График 4.8. Имунолошке манифестације

Најучесталија имунолошка манифестација била је хипокомплементија (6,3%).

4.1.2.2. Терапија

Забележена је статистички значајна разлика између група у погледу примењене медикаментозне терапије ($p < 0,001$).

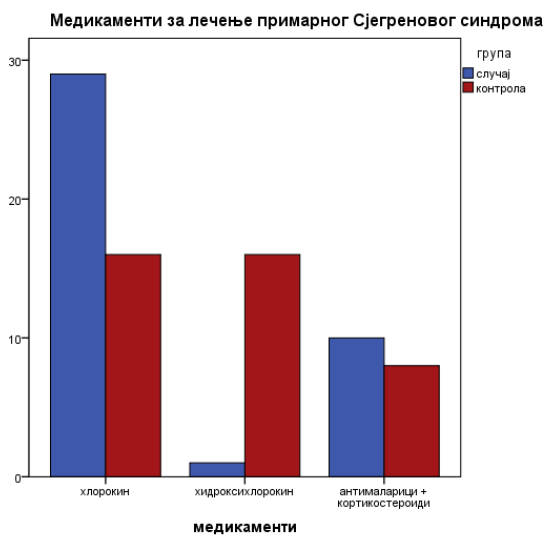


График 4.9. Медикаменти за лечење примарног Сјегреновог синдрома

Највећи број испитаника користио је хлорокин (56,3%) док је хидроксихлорокин био најмање заступљен у терапији примарног Сјегреновог синдрома (21,3%).

Није забележена статистички значајна разлика између група у погледу примене аналгетске терапије ($p > 0,05$).

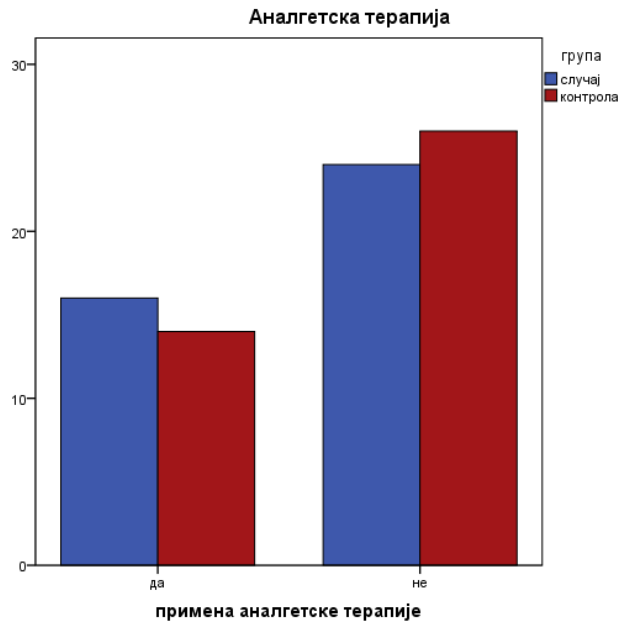


График 4.10. Аналгетска терапија

Забележена је статистички значајна разлика између група у погледу примене вештачких суза ($p < 0,001$).

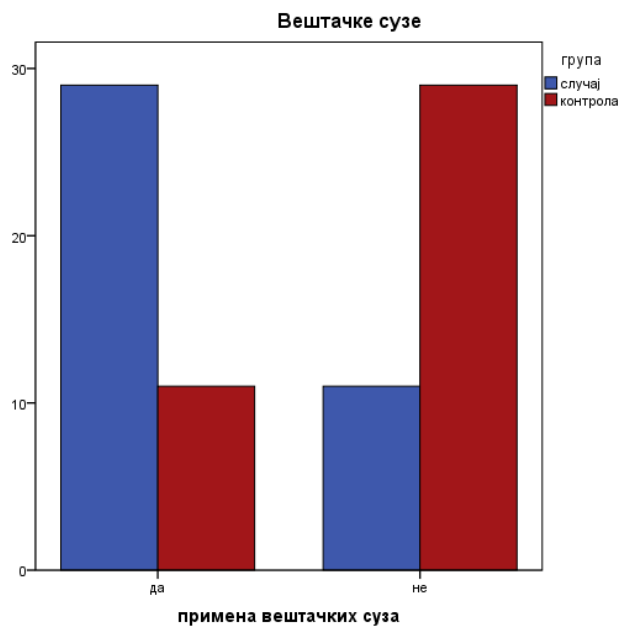


График 4.11. Вештачке сузе

4.1.2.3. Серолошки параметри

У табели 4.2. приказане су вредности серолошких параметара од значаја за примарни Сјегренов синдром.

Резултати *Mann-Whitney U Test* - а нису показали статистички значајну разлику између група у погледу посматраних варијабли ($p > 0,05$).

Табела 4.2. Серолошка обележја

Серолошка обележја ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Брзина седиментације еритроцита (mm/h)	27,0 (9,0)	16,0 (12,0)
Број леукоцита ($10^9/L$)	5,9 (2,6)	6,4 (2,9)
CRP (mg/L)	2,0 (1,8)	1,3 (1,2)
IgA (g/L)	2,5 (1,4)	2,8 (1,3)
IgM (g/L)	1,5 (0,8)	1,3 (0,7)
IgG (g/L)	10,5 (4,6)	11,8 (3,7)
C3 (g/L)	1,3 (0,5)	1,2 (1,4)
C4 (g/L)	0,2 (0,1)	0,3 (0,1)
RF (IU/ml)	43,0 (48,0)	36,0 (35,0)
ANA	2,7 (3,7)	2,7 (3,3)

IQR - интерквартилни распон; **CRP** - Ц - реактивни протеин; **RF** - реуматоидни фактор; **ANA** - антинуклеарна антитела; ^а*Mann-Whitney U Test*

У табели 4.3. представљена је заступљеност пацијената код којих су идентификована антинуклеарна антитела и позитиван реуматоидни фактор. Није забележена статистички значајна разлика међу групама у погледу посматраних параметара ($p > 0,05$).

Табела 4.3. Имунолошки параметри

Варијабле ^а	Случај (N=40)	Контрола (N=40)
ANA + [n (%)]	33,0 (82,5)	32,0 (80,0)
RF + [n (%)]	29,0 (72,5)	25,0 (62,5)

ANA - антинуклеарна антитела; RF - реуматоидни фактор; ^а*Chi-Square Test*

4.1.3. Придружене болести испитаника

Дистрибуција коморбидитета представљена је на наредним графицима (графици 4.12 - 4.18). Није уочена статистички значајна разлика између група у погледу посматраних придружених хроничних болести ($p > 0,05$). Коморбидитети су били присутни код укупно 65 испитаника (85%). Кардиоваскуларна (46,3%), локомоторна (41,3%) и ендокрина (25%) обољења су била међу најчешћим код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом.

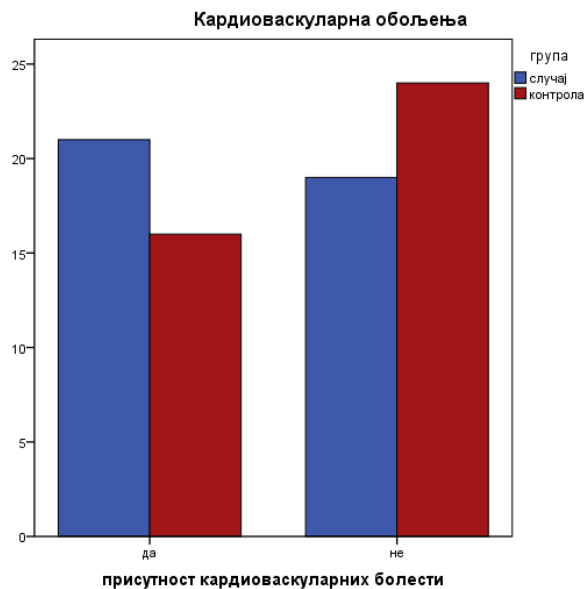


График 4.12. Кардиоваскуларна обољења

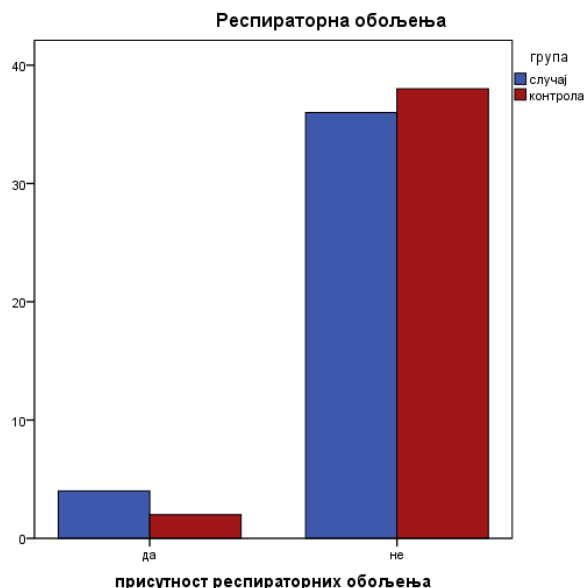


График 4.13. Респираторна обољења

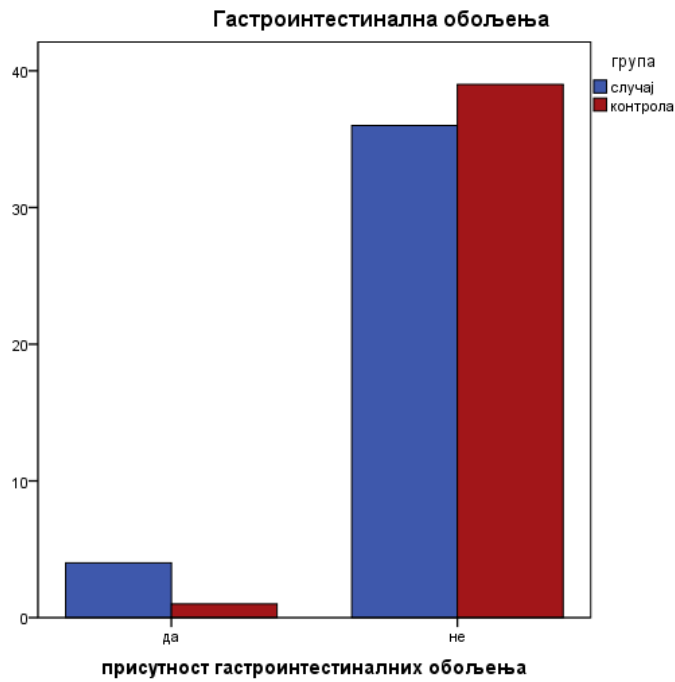


График 4.14. Гастроинтестинална обољења

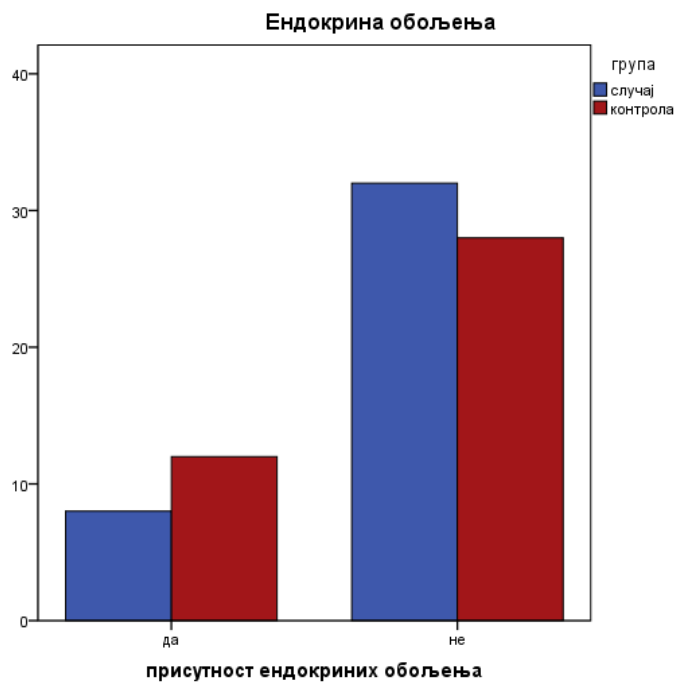


График 4.15. Ендокрина обољења

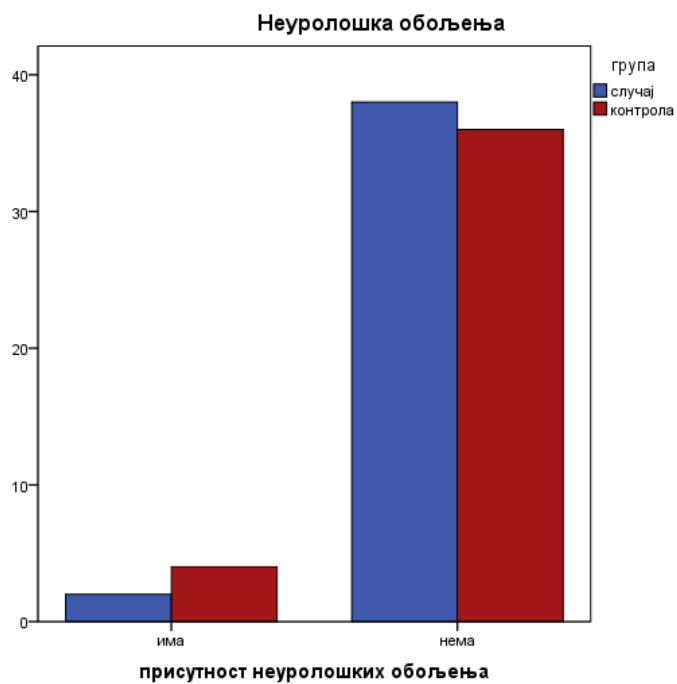


График 4.16. Неуролошка обољења

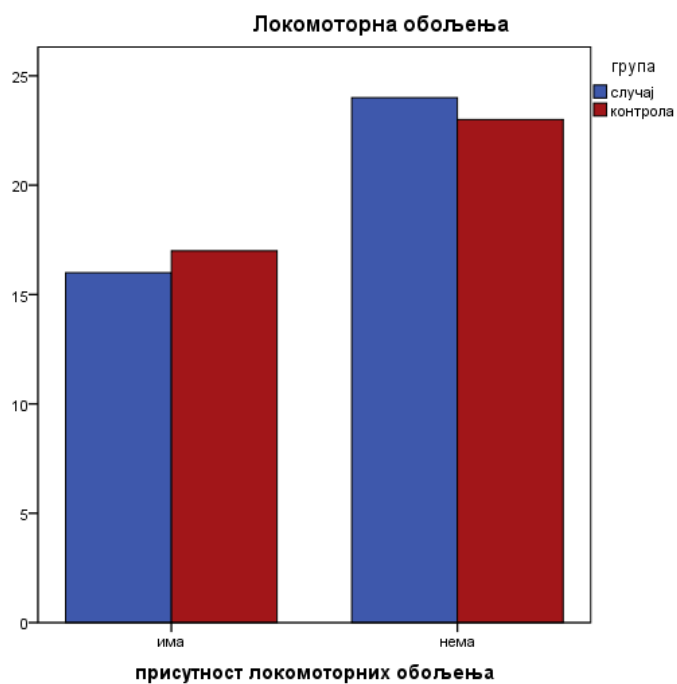


График 4.17. Локомоторна обољења

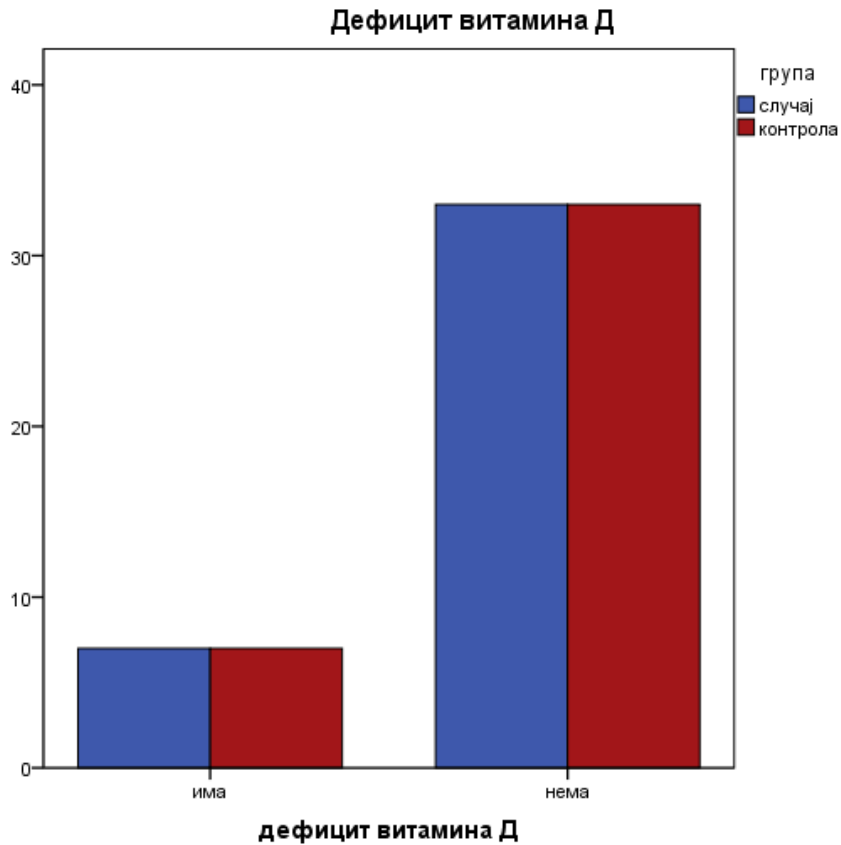


График 4.18. Дефицит витамина Д

У табели 4.4. приказане су вредности *Charlson Comorbidity Index* - а. Није забележена статистички значајна разлика између група у погледу овог параметра ($p > 0,05$).

Табела 4.4. Вредност *Charlson Comorbidity Index* - а

Варијабла ^а	Случај (N=40)	Контрола (N=40)
CCI (медијана [IQR])	2,0 (1,0)	2,0 (1,0)

CCI - *Charlson Comorbidity Index*; IQR - интерквартилни распон; ^аMann-Whitney U Test

4.1.4. Навике испитаника везане за орално здравље

На графику 4.19. илустрована је учесталост прања зуба. Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу испитиваног параметра ($p < 0,001$).

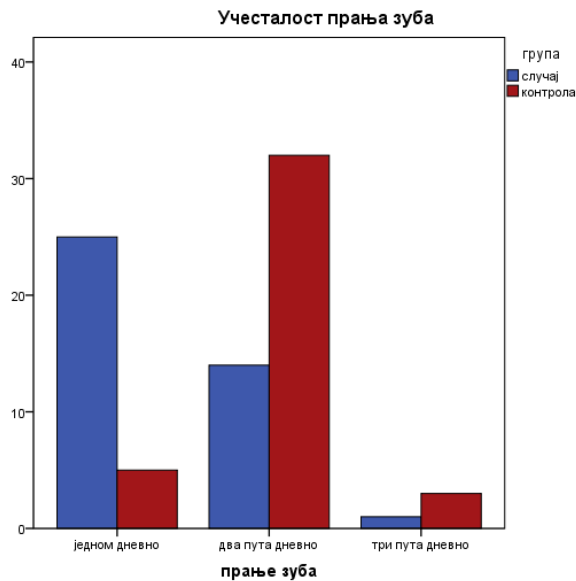


График 4.19. Учесталост прања зуба

На графику 4.20. илустрована је дужина прања зуба. Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу испитиваног параметра ($p < 0,001$).

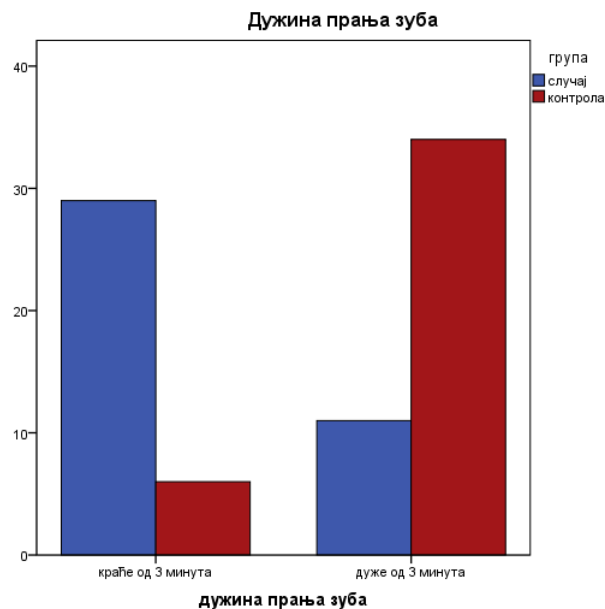


График 4.20. Дужина прања зуба

На графику 4.21. илустрована је заступљеност различитих типова четкице за зубе. Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу испитиваног параметра ($p < 0,001$).

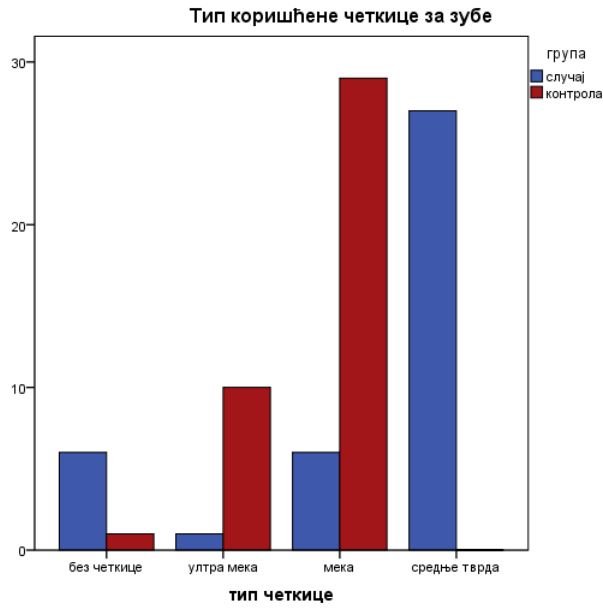


График 4.21. Тип коришћене четкице за зубе

На графику 4.22. илустровано је коришћење зубног конца. Није забележена статистички значајна разлика међу групама у погледу испитиваног параметра ($p > 0,05$).

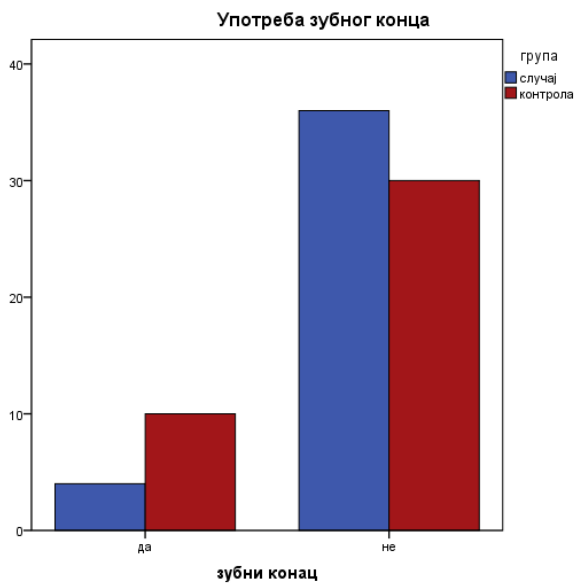


График 4.22. Употреба зубног конца

На графику 4.23. илустровано је коришћење интерденталних четкица. Није забележена статистички значајна разлика међу групама у погледу испитиваног параметра ($p > 0,05$).

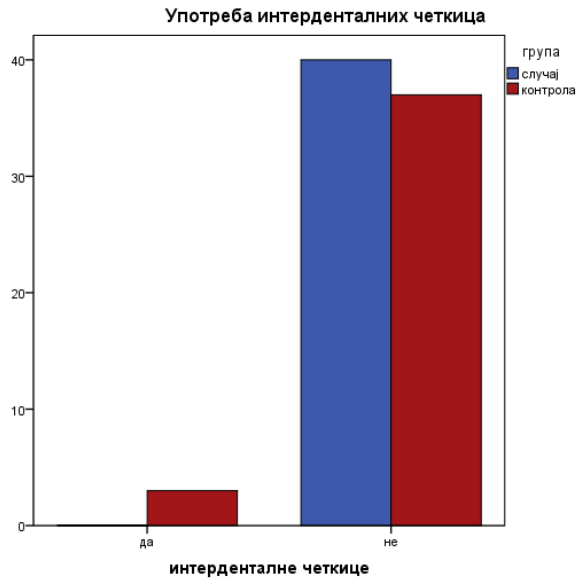


График 4.23. Употреба интерденталних четкица

На графику 4.24. илустровано је коришћење течности за испирање усне дупље. Није забележена статистички значајна разлика међу групама у погледу испитиваног параметра ($p > 0,05$).

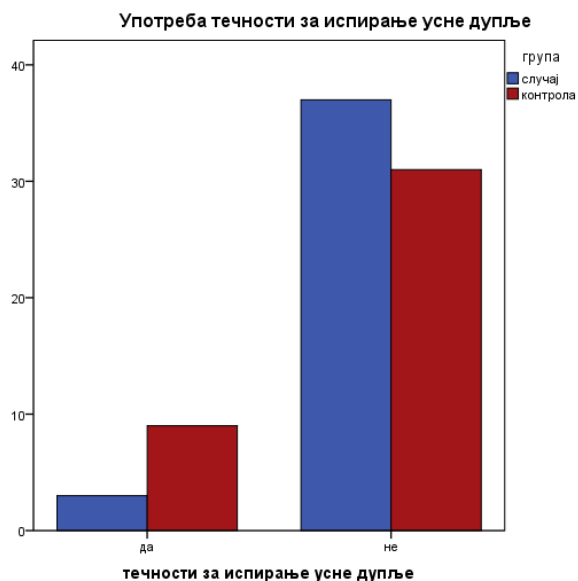


График 4.24. Употреба течности за испирање усне дупље

На графику 4.25. илустровано је коришћење жвакаћих гума, бомбона или лозенги. Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу испитиваног параметра ($p < 0,05$). Ниједан пацијент није пријавио коришћење вештачке плувачке.

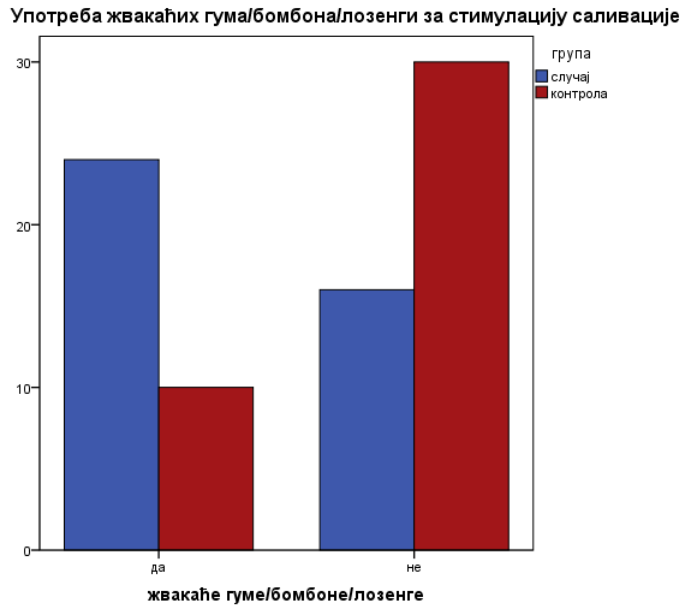


График 4.25. Употреба жвакаћих гума, бомбона или лозенги

На графику 4.26. илустрована је посета стоматологу у последњих 6 месеци. Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу испитиваног параметра ($p < 0,001$).

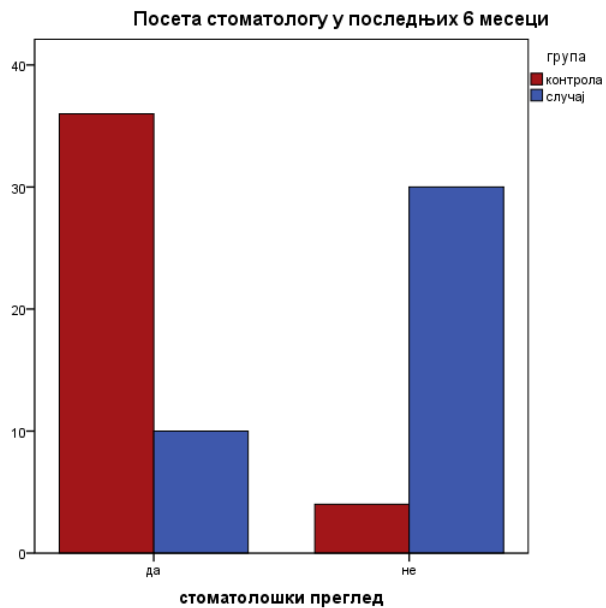


График 4.26. Посета стоматологу у последњих 6 месеци

На графику 4.27. илустровани су разлози последње посете стоматологу. Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу испитиваног параметра ($p < 0,05$).

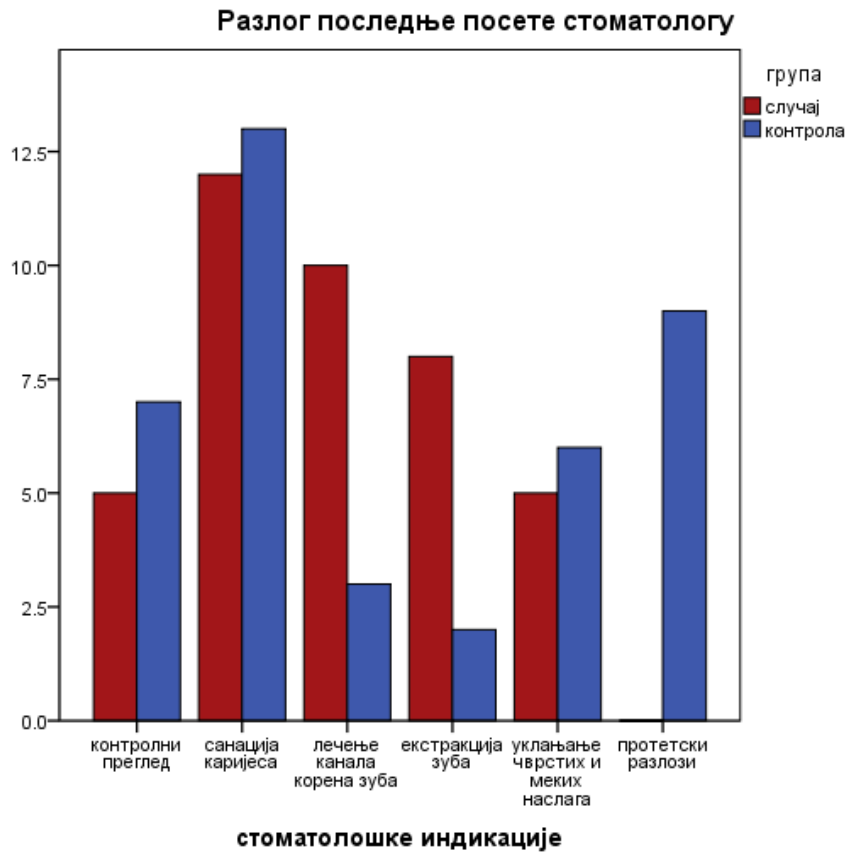


График 4.27. Разлог последње посете стоматологу

У групи случај највећи број пацијената посетио је стоматолога последњи пут због санације каријеса (30%) и лечења канала корена зуба (25%), док су се испитаници из контролне групе најчешће јављали због санације каријеса (32,5%) и из протетских разлога (22,5%). Ниједан пацијент из групе случај није као повод навео протетско збрињавање, а у контролној групи код 2 испитаника (5%) екстракција зуба је забележена као разлог последње посете стоматологу. На редовни контролни преглед јавило се 5 пацијената (12,5%) из групе случај и 7 из контролне групе (17,5%).

4.2. Квалитет живота повезан са здрављем

4.2.1. SF-36

У табели 4.5. приказани су резултати SF-36 инструмента. Запажена је статистички значајна разлика између група у погледу свих посматраних домена упитника као и скала физичког и менталног здравља ($p < 0,001$). У групи случај су забележени нижи скорови свих димензија у односу на контролну групу што упућује на лошији квалитет живота повезан са здрављем код пацијената са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи - и у области физичког и у области менталног функционисања (графици 4.28. и 4.29).

Табела 4.5. Резултати SF-36 упитника

SF-36 домени ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Физичко функционисање*	40,3 (11,5)	51,8 (3,3)
Физичка способност*	36,9 (4,5)	48,2 (6,7)
Телесна бол*	38,2 (6,0)	58,8 (10,5)
Опште здравље*	25,4 (5,5)	29,4 (6,5)
Виталност*	37,7 (5,9)	43,7 (2,9)
Социјално функционисање*	37,3 (5,0)	47,3 (0,0)
Менталне способности*	35,3 (13,9)	45,7 (13,9)
Ментално здравље*	37,8 (7,8)	49,6 (7,8)

IQR - интерквартилни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U Test

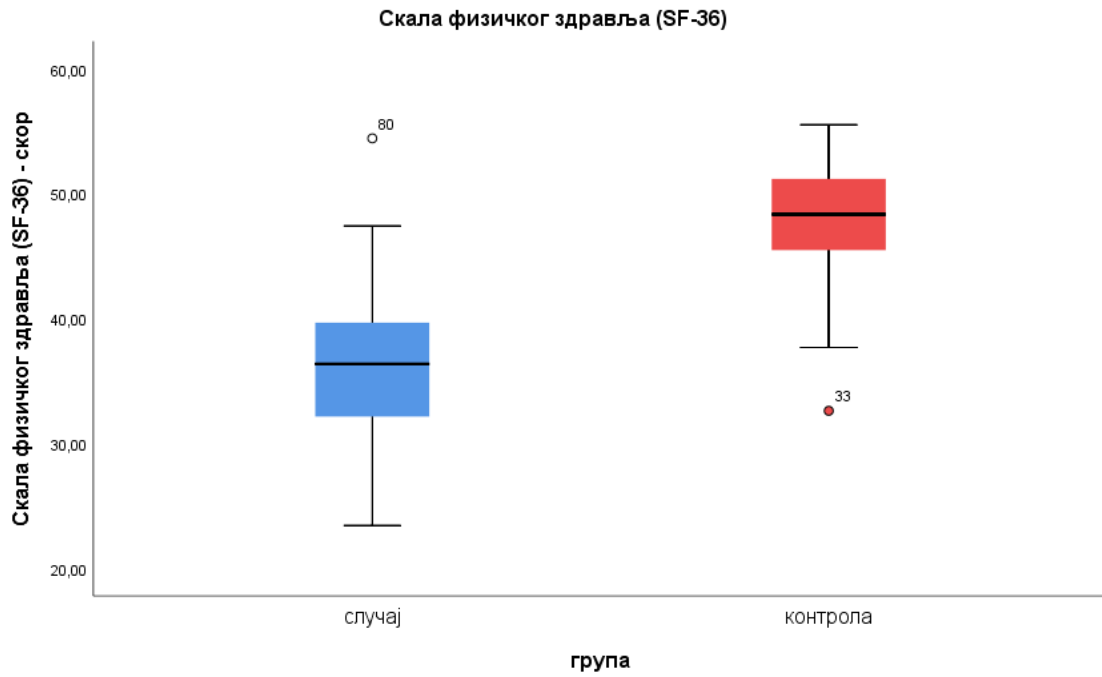


График 4.28. Скала физичког здравља (SF-36)

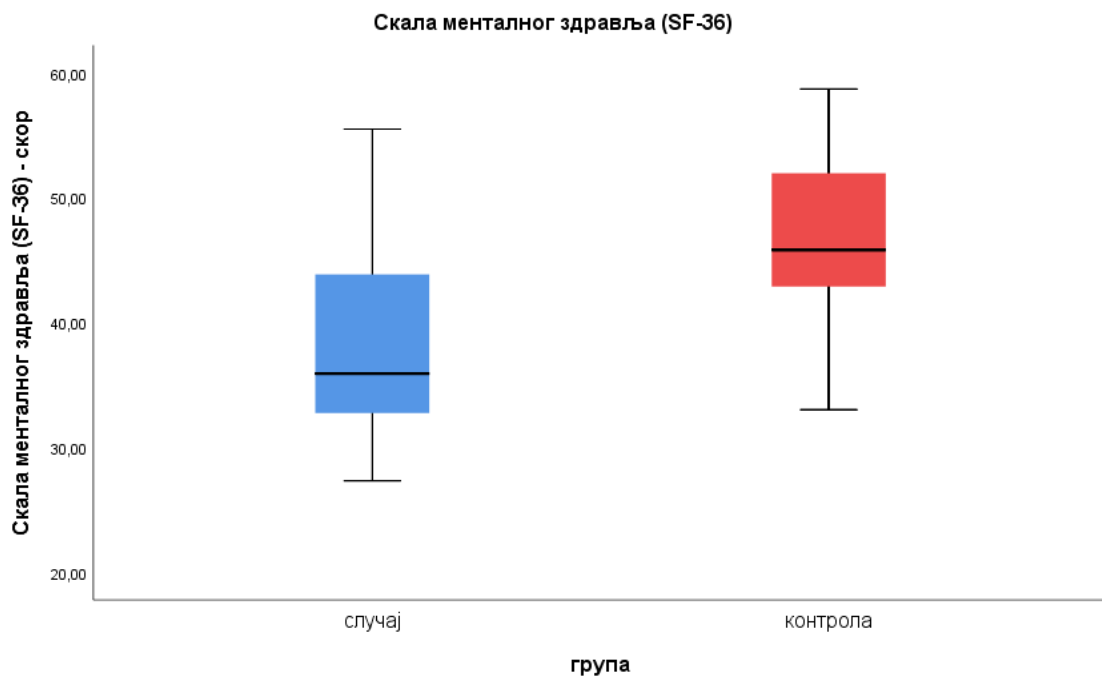


График 4.29. Скала менталног здравља (SF-36)

4.2.2. EQ-5D

4.2.2.1. Покретљивост

У табели 4.6. представљена је учесталост одговора на питање о покретљивости. Највећи број испитаника у обе групе (24 (60%) vs. 35 (87,5%)) није имао проблема са кретањем. Екстремни проблеми са покретљивошћу забележени су само код једног пацијента из групе случај.

Резултати *Fisher's Exact Test* - а нису показали статистички значајну разлику између група у погледу овог домена ($p > 0,05$).

Табела 4.6. Покретљивост

Варијабле ^а	Случај [n (%)]	Контрола [n (%)]
Нема проблема	24 (60)	35 (87,5)
Лакши проблеми	13 (32,5)	5 (12,5)
Умерени проблеми	1 (2,5)	0 (0,0)
Озбиљни проблеми	1 (2,5)	0 (0,0)
Екстремни проблеми	1 (2,5)	0 (0,0)

^аFisher's Exact Test

4.2.2.2. Брига о себи

У табели 4.7. представљена је учесталост одговора на питање о могућности бриге о себи. Највећи број испитаника у обе групе (28 (70%) vs. 37 (92,5%)) није имао проблема са бригом о себи. Екстремни проблеми са бригом о себи забележени су само код једног пацијента из групе случај.

Резултати *Fisher's Exact Test* - а нису показали статистички значајну разлику између група у погледу овог домена ($p > 0,05$).

Табела 4.7. Брига о себи

Варијабле ^а	Случај [n (%)]	Контрола [n (%)]
Нема проблема	28 (70,0)	37 (92,5)
Лакши проблеми	9 (22,5)	3 (7,5)
Умерени проблеми	1 (2,5)	0 (0,0)
Озбиљни проблеми	1 (2,5)	0 (0,0)
Екстремни проблеми	1 (2,5)	0 (0,0)

^аFisher's Exact Test

4.2.2.3. Уобичајене активности

У табели 4.8. представљена је учесталост одговора на питање о уобичајеним активностима. Највећи број испитаника у обе групе (20 (50%) vs. 34 (85%)) није имао проблема са уобичајеним активностима. Екстремни проблеми са уобичајеним активностима забележени су код два пацијента из групе случај.

Резултати *Fisher's Exact Test* - а су показали статистички значајну разлику између група у погледу овог домена ($p < 0,05$).

Табела 4.8. Уобичајене активности

Варијабле ^а	Случај* [n (%)]	Контрола* [n (%)]
Нема проблема	20 (50,0)	34 (85,0)
Лакши проблеми	15 (37,5)	6 (15,0)
Умерени проблеми	3 (7,5)	0 (0,0)
Озбиљни проблеми	0 (0,0)	0 (0,0)
Екстремни проблеми	2 (5,0)	0 (0,0)

* $p < 0,05$; ^аFisher's Exact Test

4.2.2.4. Бол/нелагодност

У табели 4.9. представљена је учесталост одговора на питање о присутности бола/нелагоде. Највећи проценат испитаника у групи случај имао је умерене проблеме са болом/нелагодношћу (62,5%) док у контролној групи код већине пацијената нису забележени проблеми (57,5%).

Резултати *Fisher's Exact Test* - а су показали статистички значајну разлику између група у погледу овог домена ($p < 0,001$).

Табела 4.9. Бол/нелагодност

Варијабле ^а	Случај* [n (%)]	Контрола* [n (%)]
Нема проблема	2 (5,0)	23 (57,5)
Лакши проблеми	2 (5,0)	16 (40,0)
Умерени проблеми	25 (62,5)	1 (2,5)
Озбиљни проблеми	11 (27,5)	0 (0,0)
Екстремни проблеми	0 (0,0)	0 (0,0)

* $p < 0,001$; ^аFisher's Exact Test

4.2.2.5. Узнемиреност/поттиштеност

У табели 4.10. представљена је учесталост одговора на питање о присутности узнемирености/поттиштености. Највећи проценат испитаника у групи случај имао је умерене проблеме са узнемиреношћу/поттиштеношћу (45%) док су у контролној групи код већине пацијената идентификовани лакши проблеми (60%). Екстремни проблеми са узнемиреношћу/поттиштеношћу забележени су само код једног пацијента из групе случај.

Резултати *Fisher's Exact Test* - а су показали статистички значајну разлику између група у погледу овог домена ($p < 0,001$).

Табела 4.10. Узнемиреност/поттиштеност

Варијабле ^а	Случај* [n (%)]	Контрола* [n (%)]
Нема проблема	5 (12,5)	14 (35,0)
Лакши проблеми	13 (32,5)	24 (60,0)
Умерени проблеми	18 (45,0)	2 (5,0)
Озбиљни проблеми	3 (7,5)	0 (0,0)
Екстремни проблеми	1 (2,5)	0 (0,0)

* $p < 0,001$; ^аFisher's Exact Test

4.2.2.6. EQ-5D-VAS

У табели 4.11. приказани су резултати EQ-5D-VAS скале. Ниже вредности су забележене у групи случај што упућује да ти испитаници перцепирају своје здравствено стање као значајно лошије у односу на пацијенте из контролне групе ($p < 0,001$).

Табела 4.11. EQ-5D-VAS

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
EQ-VAS*	55,0 (10,0)	75,0 (10)

IQR - интерквartilни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U Test

4.2.2.7. EQ-5D - укупан скор

На графику 4.30. представљене су вредности укупног скорa EQ-5D упитника. У групи случај уочене су статистички значајно ниже вредности у поређењу са контролном групом што указује на лошији квалитет живота испитаника са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи ($p < 0,001$).

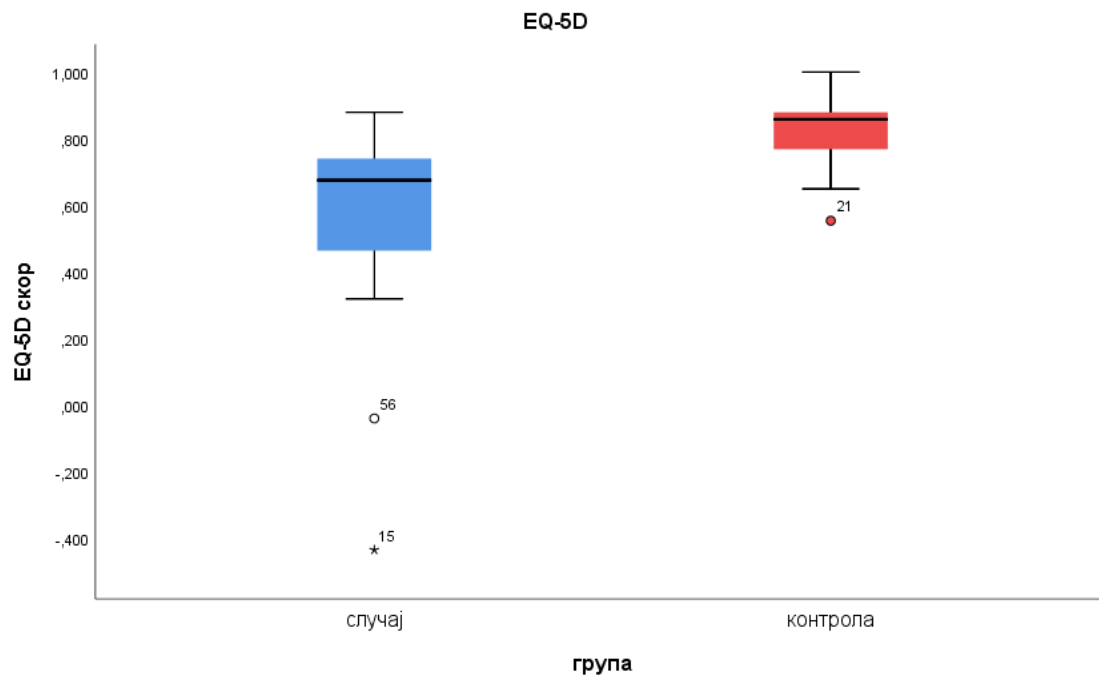


График 4.30. EQ-5D скор

4.2.3. ОНIP-14

4.2.3.1. Функционална лимитираност

У табели 4.12. представљене су вредности домена функционална лимитираност ОНIP-14 упитника који обухвата прво и друго питање (Да ли сте имали проблема при изговору појединих речи због проблема са зубима, устима или протезама?; Да ли сте осетили да Вам се чуло укуса променило због проблема са зубима, устима или протезама?).

Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу овог домена ($p < 0,001$).

Табела 4.12. Функционална лимитираност

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Функционална лимитираност*	4,0 (1,0)	2,0 (0,0)

IQR - интерквartilни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U Test

4.2.3.2. Физичка бол

У табели 4.13. представљене су вредности домена физичка бол ОНIP-14 упитника који обухвата треће и четврто питање (Да ли сте осетили икада јако болно пробадање у устима због проблема са устима и протезама?; Да ли Вам је неугодно да једете одређену храну због проблема са зубима, устима или протезама?).

Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу овог домена ($p < 0,001$).

Табела 4.13. Физичка бол

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Физичка бол*	6,0 (4,0)	5,0 (1,0)

IQR - интерквartilни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U Test

4.2.3.3. Психолошка неугодност

У табели 4.14. представљене су вредности домена психолошка неугодност ОНП-14 упитника који обухвата пето и шесто питање (Да ли сте били самосвесни због проблема са Вашим зубима и протезама?; Да ли сте осећали нервозу због проблема са зубима, устима или протезама?).

Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу овог домена ($p < 0,001$).

Табела 4.14. Психолошка неугодност

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Психолошка неугодност*	6,0 (4,0)	4,0 (0,0)

IQR - интерквartilни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U Test

4.2.3.4. Физичка неспособност

У табели 4.15. представљене су вредности домена физичка неспособност ОНП-14 упитника који обухвата седмо и осмо питање (Да ли се ваш дијететски режим променио због проблема са зубима, устима или протезама?; Да ли сте морали да прекидате оброке због проблема са зубима, устима или протезама?).

Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу овог домена ($p < 0,001$).

Табела 4.15. Физичка неспособност

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Физичка неспособност*	2,0 (0,0)	1,0 (0,0)

IQR - интерквartilни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U Test

4.2.3.5. Психолошка неспособност

У табели 4.16. представљене су вредности домена психолошка неспособност ОНП-14 упитника који обухвата девето и десето питање (Да ли се тешко релаксирате због проблема са зубима, устима или протезама?; Да ли сте некада били помало осрамоћени због проблема са зубима, устима или протезама?).

Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу овог домена ($p < 0,001$).

Табела 4.16. Психолошка неспособност

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Психолошка неспособност*	5,0 (2,0)	3,0 (1,0)

IQR - интерквартилни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U Test

4.2.3.6. Социјална неспособност

У табели 4.17. представљене су вредности домена социјална неспособност ОНП-14 упитника који обухвата једанаесто и дванаесто питање (Да ли се некад осећате иритирано другим људима или околином због проблема са зубима, устима или протезама?; Да ли Вам проблеми са зубима, устима или протезама ометају дневно пословање?).

Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу овог домена ($p < 0,001$).

Табела 4.17. Социјална неспособност

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Социјална неспособност*	3,0 (1,0)	1,0 (1,0)

IQR - интерквартилни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U Test

4.2.3.7. Хендикеп

У табели 4.18. представљене су вредности домена хендикеп ОНП-14 упитника који обухвата тринаесто и четрнаесто питање (Да ли сте осетили да Вам је живот генерално мање задовољавајући због проблема са зубима, устима или протезама?; Да ли сте били потпуно онемогућени да функционишете због проблема са зубима, устима или протезама??).

Забележена је статистички значајна разлика међу групама у погледу овог домена ($p < 0,001$).

Табела 4.18. Хендикеп

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Хендикеп*	1,0 (1,0)	1,0 (1,0)

IQR - интерквартилни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U Test

4.2.3.8. ОНП-14 - укупан скор

На графику 4.31. представљене су вредности укупног скорa ОНП-14 упитника. Забележена је статистички значајна разлика међу групама - више вредности уочене су у групи случај у поређењу са контролном групом што указује да испитаници са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи имају значајно лошији квалитет живота повезан са оралним здрављем ($p < 0,001$).

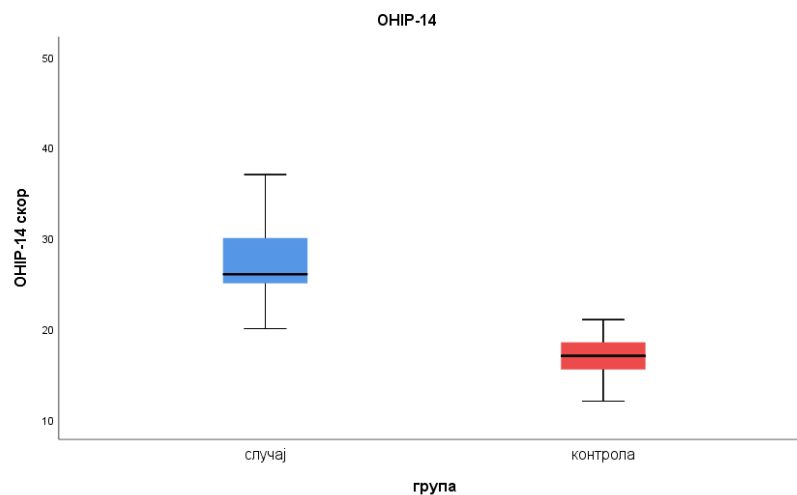


График 4.31. ОНП-14 скор

На основу претходно представљених резултата може се закључити да су у обе групе забележене највише вредности у оквиру домена физичка бол и психолошка неугодност (6,0 (4,0) vs. 5,0 (1,0); 6,0 (4,0) vs. 4,0 (0,0)).

4.2.4. FACIT-Fatigue

На графику 4.32. приказан је укупан скор FACIT-Fatigue скале. Уочена је статистички значајна разлика између група - у групи случај су забележене ниже вредности што указује да је код пацијената са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи присутан значајан умор као и већи утицај истог на параметре квалитета живота повезаног са здрављем ($p < 0,001$).

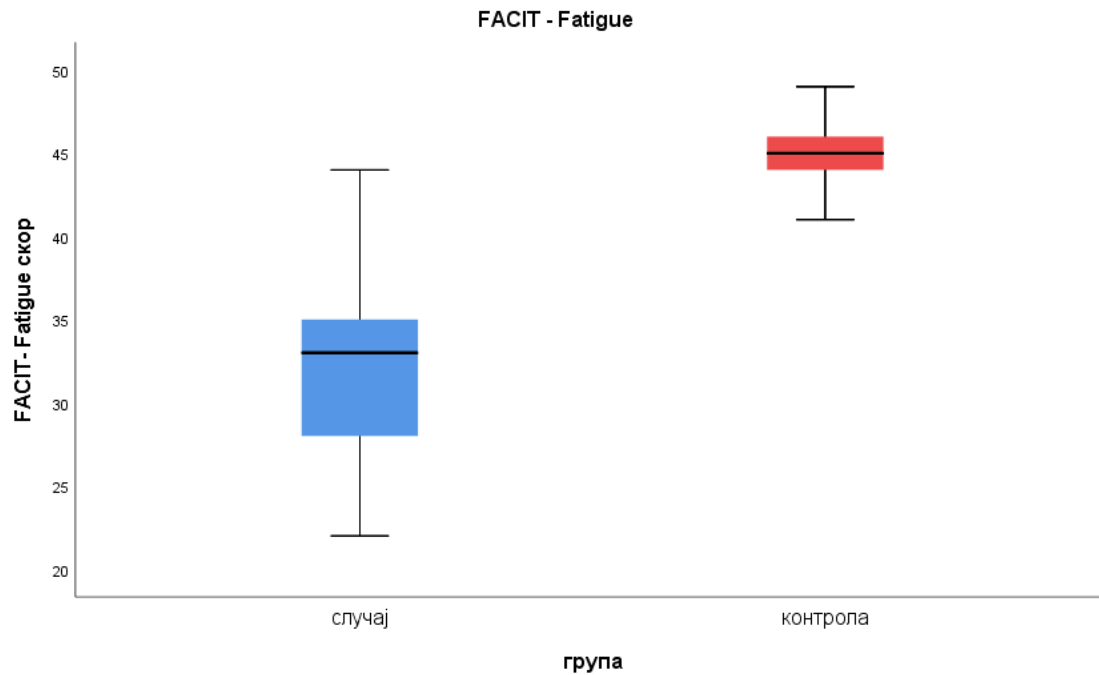


График 4.32. FACIT-Fatigue скор

4.2.5. Активност болести

4.2.5.1. ESSDAI

На основу индекса ESSDAI активност примарног Сјегреновог синдрома се може дефинисати као ниска, умерена и висока. На графику 4.33. представљена је расподела пацијената на основу вредности овог инструмента.

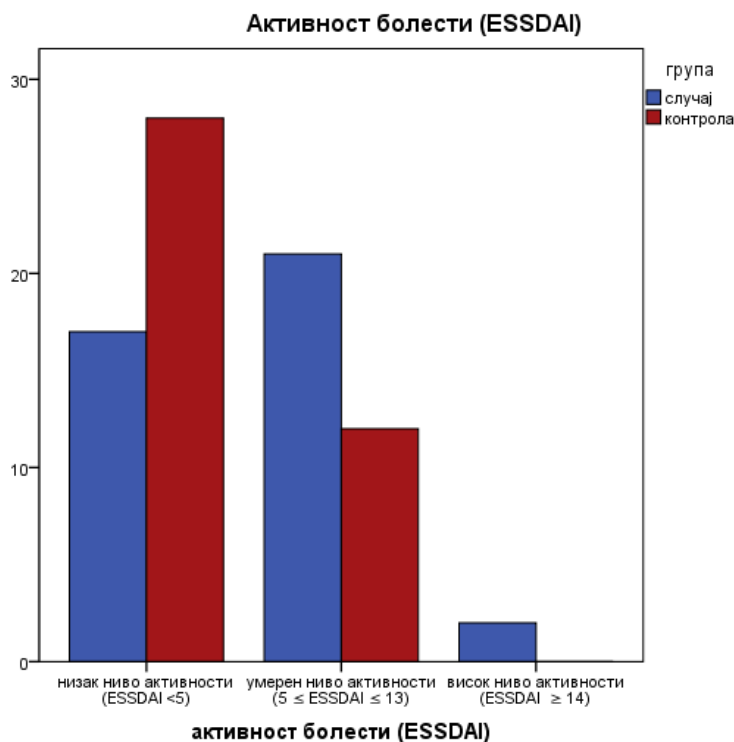


График 4.33. Активност болести (ESSDAI)

У групи случај највећи број испитаника имао је умерен ниво активности болести (52,5%), док се у контролној групи већина пацијената одликовала ниским нивоом активности (70%).

У табели 4.19. приказане су вредности индекса ESSDAI. Забележена је статистички значајна разлика између група ($p < 0,05$). Више вредности су запажене у групи случај што значи да су испитаници са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи имали већу активност болести у односу на испитанике код којих такве манифестације нису биле присутне.

Табела 4.19. ESSDAI

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
ESSDAI*	6,0 (5,0)	3,0 (3,0)

IQR - интерквartilни распон; * $p < 0,05$; ^аMann-Whitney U Test

4.2.5.2. ESSPRI

На основу индекса ESSPRI стање пацијената са примарним Сјегреновим синдромом се може посматрати као задовољавајуће или незадовољавајуће. На графику 4.34. представљена је расподела пацијената на основу вредности овог инструмента.

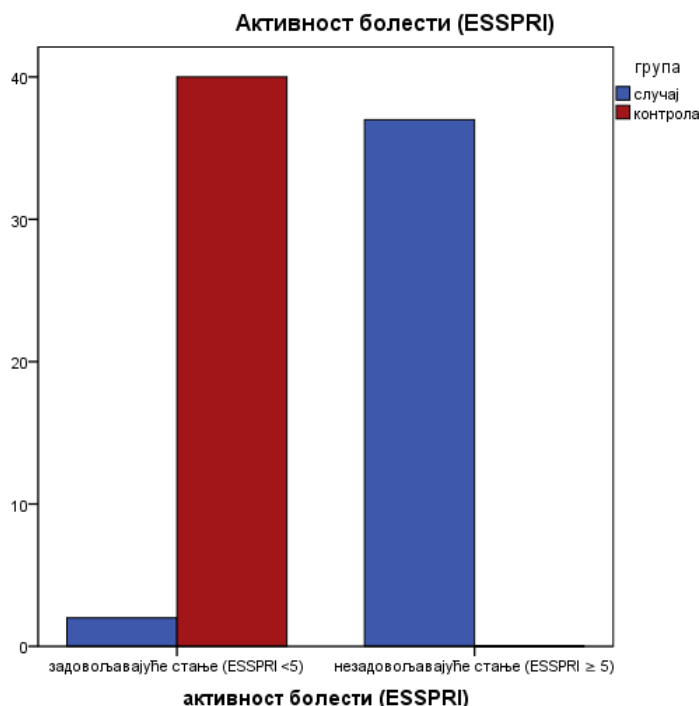


График 4.34 Активност болести (ESSPRI)

У групи случај већина испитаника се одликовала незадовољавајућим стањем (92,5%), док су у контролној групи сви пацијенти показивали задовољавајуће стање (100%).

У табели 4.20. представљене су вредности ESSPRI инструмента. Уочена је статистички значајна разлика између група у погледу све три скале као и укупног скорa ($p < 0,001$).

Табела 4.20. ESSPRI

Варијабле ^a	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Сувоћа*	6,5 (3,0)	4,0 (2,0)
Умор*	6,0 (1,0)	1,0 (1,0)
Бол*	5,0 (2,0)	0,0 (3,0)
ESSPRI скор*	6,0 (1,7)	2,3 (1,7)

ESSPRI - EULAR Sjögren's Syndrome Patient Report Index; IQR - интерквартилни распон; * $p < 0,001$; ^aMann-Whitney U Test

4.2.5.3. XI

На графику 4.35. приказани су резултати XI инструмента. Забележена је статистички значајна разлика међу групама ($p < 0,001$). Више вредности биле су присутне у групи случај што указује да је код пацијената са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи наглашенији субјективни осећај оралне сувоће.

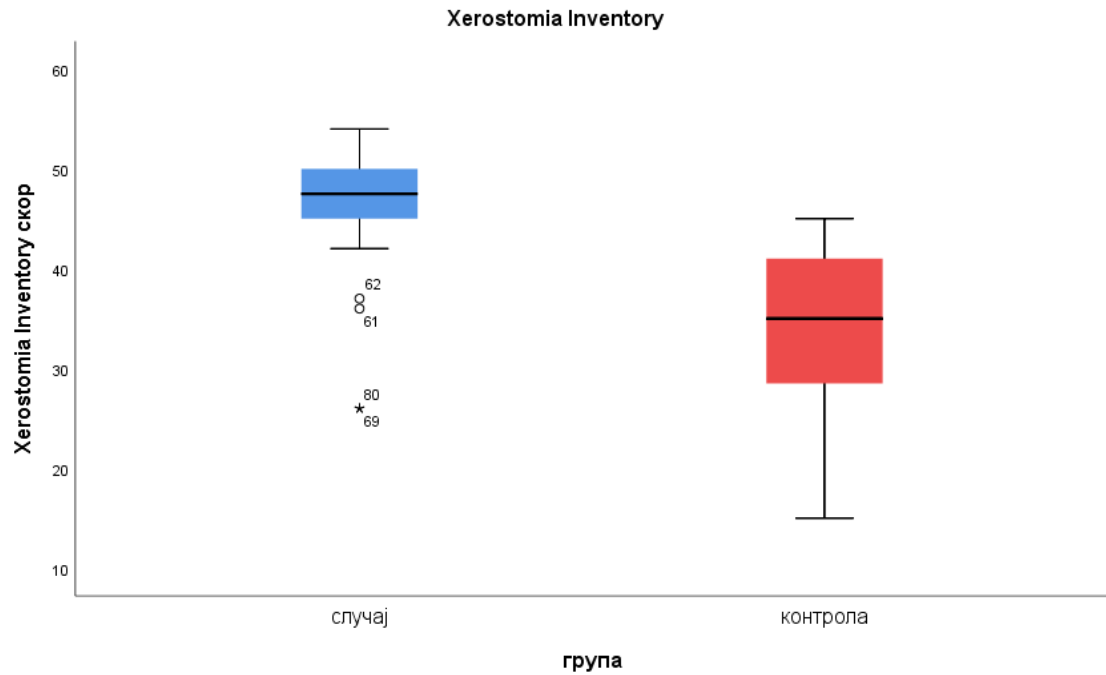


График 4.35. XI

4.3. Превод, транскултуролошка адаптација и процена психометријских карактеристика српске верзије PSS-QoL упитника

Сви испитаници укључени у истраживање добровољно су пристали да попуне PSS-QoL упитник. Просечно време попуњавања упитника износило је 2,54 минута (у опсегу од 1,33 до 4,26 минута). Испитаницима није била потребна помоћ приликом одговарања на питања будући да су сви били способни да самостално прочитају и попуне упитник. Није било недостајућих одговора.

Следећи резултати PSS-QoL упитника су прикупљени: скор физичког домена (од првог до једанаестог питања), скор поддомена нелагоде (од првог до шестог питања), скор поддомена сувоће (од седмог до једанаестог питања), скор психосоцијалног домена (од дванаестог до двадесет петог питања) и укупан PSS-QoL скор (сва питања).

У табели 4.21. дате су упоредне вредности инструмента PSS-QoL - мерене на почетку истраживања (тест) и две недеље касније (ретест). Није забележена статистички значајна разлика између почетног и каснијег мерења у оквиру група случај и контрола ($p > 0,05$). Са друге стране, уочена је статистички значајна разлика међу групама у погледу свих посматраних параметара у оба временска тренутка мерења ($p < 0,001$).

Табела 4.21. PSS-QoL

Варијабле ^a	Случај*		Контрола*	
	(медијана [IQR])		(медијана [IQR])	
	Тест	Ретест	Тест	Ретест
PSS-QoL - физички домен	22,0 (10,0)	22,5 (0,7)	6,0 (5,0)	7,0 (6,0)
PSS-QoL - нелагода	7,0 (3,0)	8,0 (3,0)	0,5 (4,0)	2,0 (3,0)
PSS-QoL - сувоћа	14,5 (6,0)	15,0 (5,0)	5,0 (3,0)	5,5 (4,0)
PSS-QoL - психосоцијални домен	36,0 (4,0)	34,0 (6,0)	20,0 (5,0)	19,5 (5,0)
PSS-QoL - укупан скор	58,0 (10,0)	56,5 (12,0)	26,0 (8,0)	27,0 (7,0)

PSS-QoL - The Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life; **IQR** - интерквartilни распон;

* $p < 0,001$; ^aMann-Whitney U Test

4.3.1. Поузданост упитника

4.3.1.1. Интерна конзистенција упитника

Cronbach's alpha коефицијент за цео упитник износио је 0,92 што указује на изразито задовољавајућу поузданост упитника.

4.3.1.2. *Split-half* метода

Split-half методом упитник је подељен на два дела након чега је израчунат *Spearman-Brown* коефицијент који је износио 0,89. Будући да његова вредност није пала испод 0,7, поузданост овог упитника је додатно потврђена.

4.3.1.3. Тест-ретест поузданост упитника

Тест-ретест поузданост, односно, временска стабилност упитника процењена је одређивањем коефицијента интракласне корелације (ICC), после другог попуњавања упитника у року од 14 дана. Његова вредност износила је 0,98 (95% CI: 0,973-0,989), што упућује на високу поузданост српске верзије PSS-QoL упитника (график 4.36).

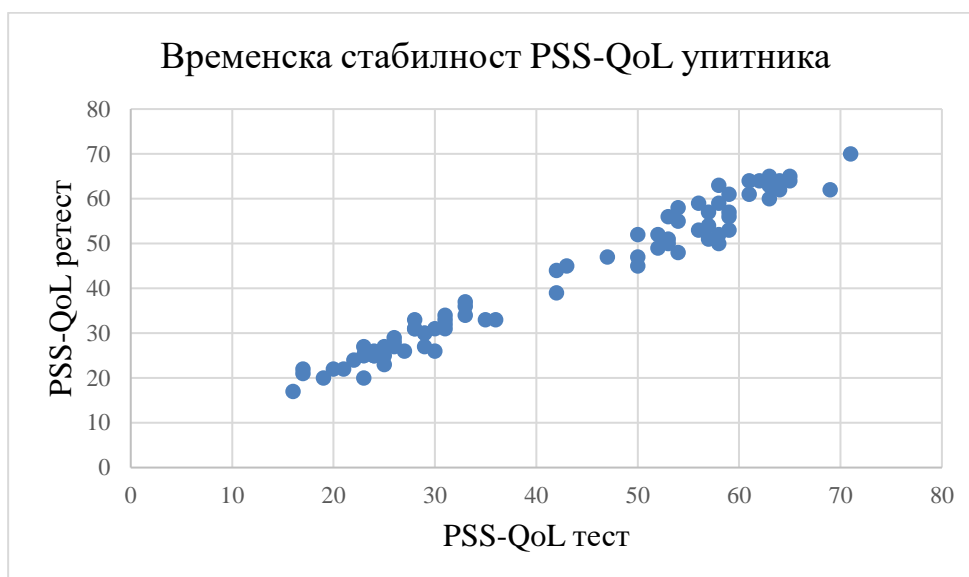


График 4.36. Временска стабилност PSS-QoL упитника (ICC=0,98)

4.3.2. Ваљаност упитника

4.3.2.1. Конвергентна ваљаност

Конвергентна ваљаност PSS-QoL упитника евалуирана је на основу корелације његовог укупног сора са резултатима EQ-5D, ESSPRI и OHIP-14 скала (табела 4.22).

Табела 4.22. Конвергентна ваљаност

Варијабле ^a	PSS-QoL физички домен	PSS-QoL сувоћа	PSS-QoL нелагода	PSS-QoL психо соц. домен	PSS-QoL укупан скор
EQ-5D					
Покретљивост	0,43**	0,43**	0,40**	0,28*	0,39**
Брига о себи	0,37**	0,33**	0,39**	0,23*	0,32**
Уобичајене активности	0,45**	0,42**	0,47**	0,36**	0,43**
Бол/нелагодност	0,93**	0,84**	0,97**	0,67**	0,85**
Узнемиреност/потештеност	0,43**	0,44**	0,41**	0,47**	0,48**
Скор	-0,84**	-0,76**	-0,85**	-0,60**	-0,77**
ESSPRI					
Сувоћа	0,82**	0,82**	0,74**	0,58**	0,73**
Умор	0,88**	0,85**	0,85**	0,72**	0,84**
Бол	0,94**	0,85**	0,98**	0,64**	0,85**
Скор	0,95**	0,89**	0,93**	0,66**	0,85**
OHIP-14					
Физичка лимитираност	0,74**	0,74**	0,73**	0,77**	0,79**
Физичка бол	0,74**	0,74**	0,71**	0,69**	0,77**
Психолошка неугодност	0,74**	0,77**	0,72**	0,71**	0,78**
Физичка неспособност	0,63**	0,61**	0,63**	0,68**	0,68**
Психолошка неспособност	0,74**	0,72**	0,73**	0,72**	0,78**
Социјална неспособност	0,69**	0,67**	0,68**	0,64**	0,69**
Хендикеп	0,56**	0,52**	0,56**	0,43**	0,53**
Скор	0,79**	0,77**	0,78**	0,78**	0,83**

PSS-QoL - The Primary Sjögren's Syndrome Quality of Life; **EQ-5D** - EuroQoL-5D; **ESSPRI** - EULAR Sjögren's Syndrome Patient Report Index; **OHIP-14** - Oral Health Impact Profile-14; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; ^aSpearman's rank correlation test

Забележена је статистички значајна, јака, позитивна корелација између физичког домена (укључујући и поддомене) PSS-QoL упитника и димензије бол/нелагодност EQ-5D скале. Такође је уочена статистички значајна негативна корелација између укупних скорова ова два инструмента.

Запажена је статистички значајна, јака, позитивна корелација између свих димензија ESSPRI скале и физичког домена (укључујући и поддомене) PSS-QoL упитника као и умерена корелација са психосоцијалним доменом. Такође је забележена и јака корелација између њихових финалних резултата.

Јака, позитивна, статистички значајна корелација идентификована је између свих домена PSS-QoL инструмента и укупног скорa OHIP-14 скале (све димензије PSS-QoL упитника имале су статистички значајну, јаку или умерену, позитивну корелацију са доменима OHIP-14 скале).

4.3.2.2. Дивергентна ваљаност

Дивергентна ваљаност упитника анализирана је на основу његове повезаности са резултатима ERQ инструмента. Доказана је слаба корелација, без статистичке значајности ($r_s=0,064$; $p>0,05$), што је верификовало способност PSS-QoL упитника да направи дистинкцију између различитих концепата.

4.3.3. Анализа главних компоненти

Адекватност података за спровођење анализе главних компоненти процењена је на основу *Kaiser-Meyer-Olkin measure of Sampling Adequacy* теста, при чему је добијена вредност од 0,91 ($>0,5$). Поред тога, резултат *Bartlett's test of sphericity* био је статистички значајан ($p<0,001$), што је додатно потврдило прикладност података за извођење анализе главних компоненти. Једна компонента је екстрахована на основу критеријума сопствених вредности (8,25), што је чинило 58,94% укупне варијансе. Све ставке су показале високе вредности неротирајућих факторских тежина ($>0,3$; 0,46-0,89) за ову компоненту. Поред тога, дијаграм превоја је потврдио одлуку о екстраховању једне компоненте, што је демонстрирано јасним прекидом након првог фактора (график 4.37).

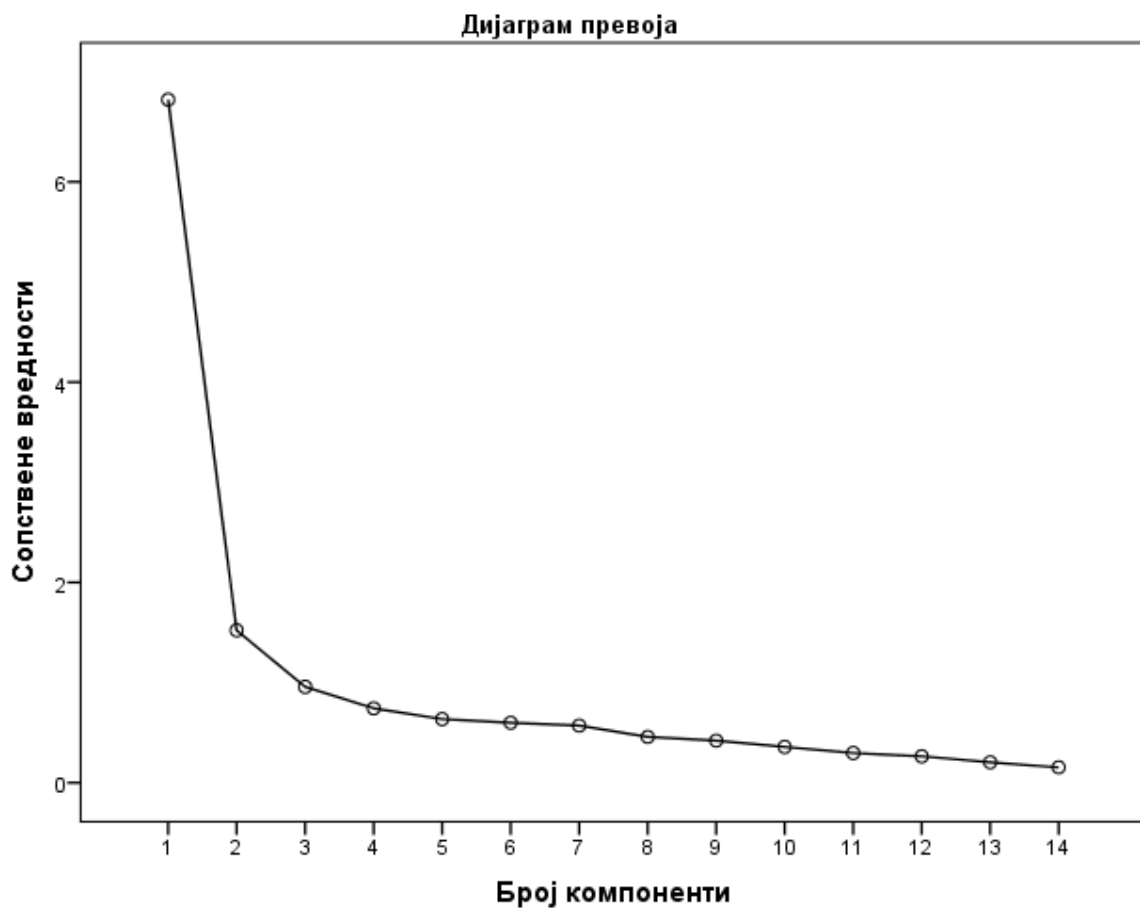


График 4.37. Дијаграм превоја

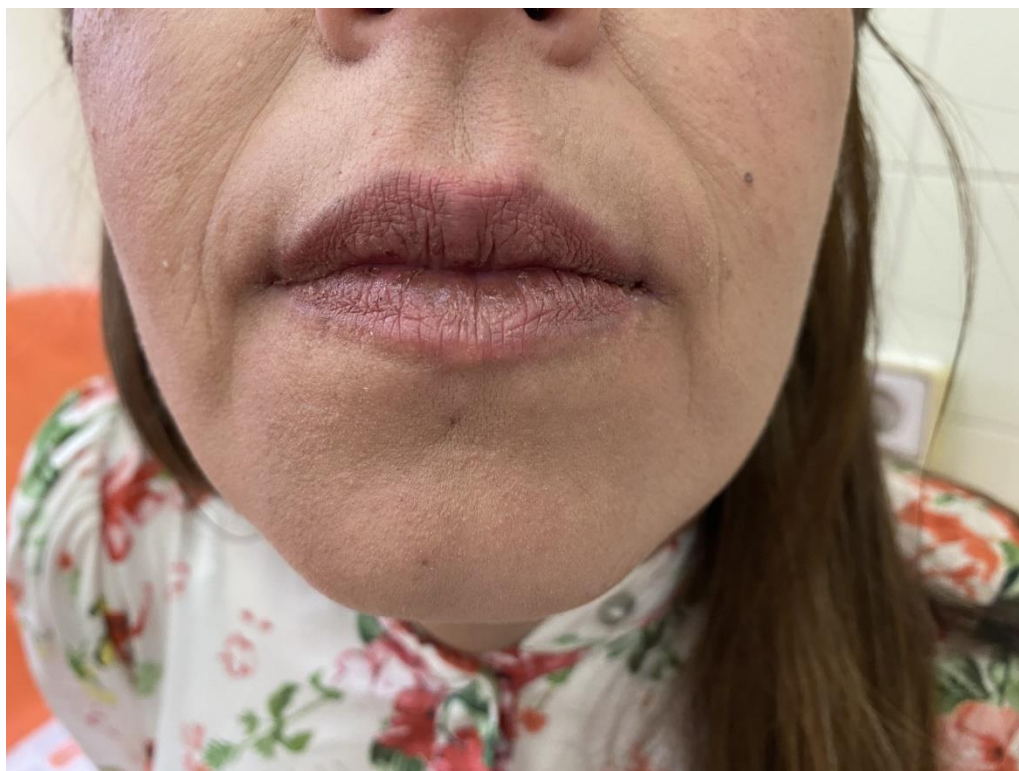
4.4. Орално здравље испитаника

4.4.1. Орални статус

У табели 4.23. и на сликама 4.1 - 4.4. представљене су оралне промене и симптоми присутни код испитаника са примарним Сјегреновим синдромом. Најучесталија орална манифестација био је ексфолијативни хеилитис (36,3%), а затим следе пародонтопатија (30%), зубни каријес (20%), афте (16,3%) и атрофични глоситис (12,5%). Осећај пецкања и жарења у усној дупљи пријавило је 32,5% испитаника, док је 30% пацијената имало проблеме са жвакањем и гутањем.

Табела 4.23. Оралне промене и симптоми

Оралне промене и симптоми	Да [n (%)]	Не [n (%)]
Ексфолијативни хеилитис	29 (36,3)	51 (63,7)
Ангуларни хеилитис	6 (7,5)	74 (92,5)
Афте	13 (16,3)	67 (83,7)
Трауматске лезије	8 (10,0)	72 (90,0)
Пародонтопатија	24 (30,0)	56 (70,0)
Зубни каријес	16 (20,0)	64 (80,0)
Географски језик	3 (3,8)	77 (96,2)
Обложен језик	8 (10,0)	72 (90,0)
Атрофични глоситис	10 (12,5)	70 (87,5)
Протезни стоматитис	9 (11,3)	71 (88,7)
Еритематозна кандидијаза	3 (3,8)	77 (96,2)
<i>Lichen planus</i>	4 (5,0)	76 (95,0)
Генерализовани стоматитис	5 (6,3)	75 (93,7)
Проблеми са жвакањем	24 (30,0)	56 (70,0)
Проблеми са гутањем	24 (30,0)	56 (70,0)
Проблеми са говором	10 (12,5)	70 (87,5)
Отежано ношење протетских надокнада	15 (18,8)	65 (81,2)
Жарење и пецкање	26 (32,5)	54 (67,5)
Поремећај укуса	20 (25,0)	60 (75,0)



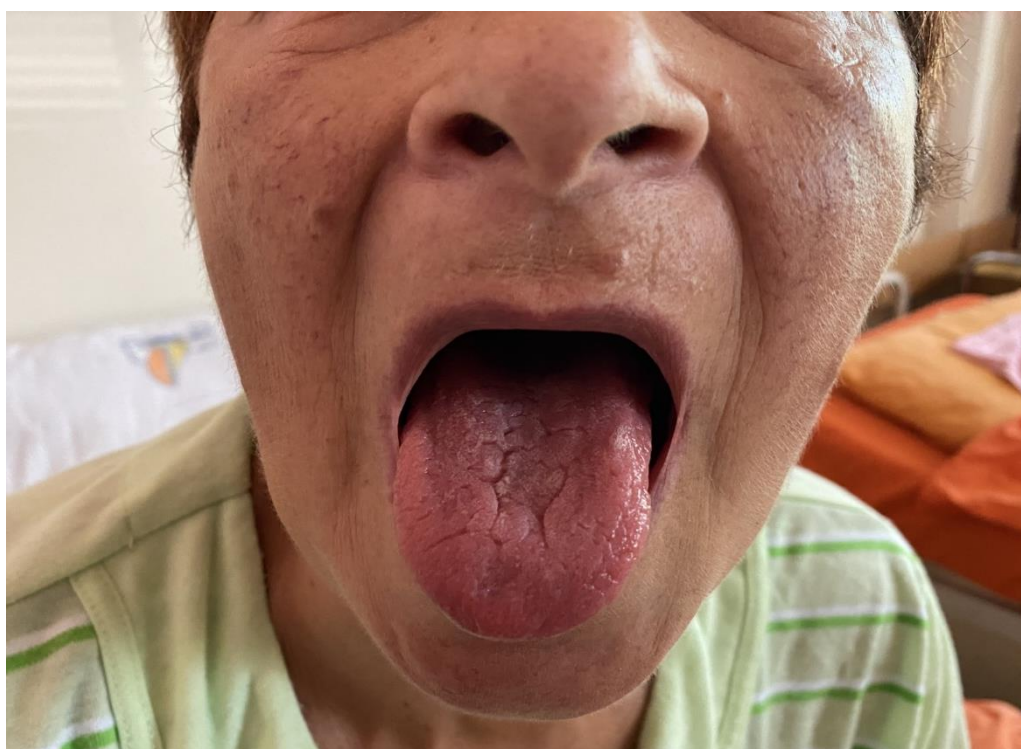
Слика 1. Ексфолијативни хеилитис



Слика 2. Уснапредовала пародонтопатија



Слика 3. Мултипле каријесне лезије



Слика 4. Сув језик са израженим фисурама

На графику 4.38. може се видети присуство мобилних и фиксних протетских надокнада код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом.

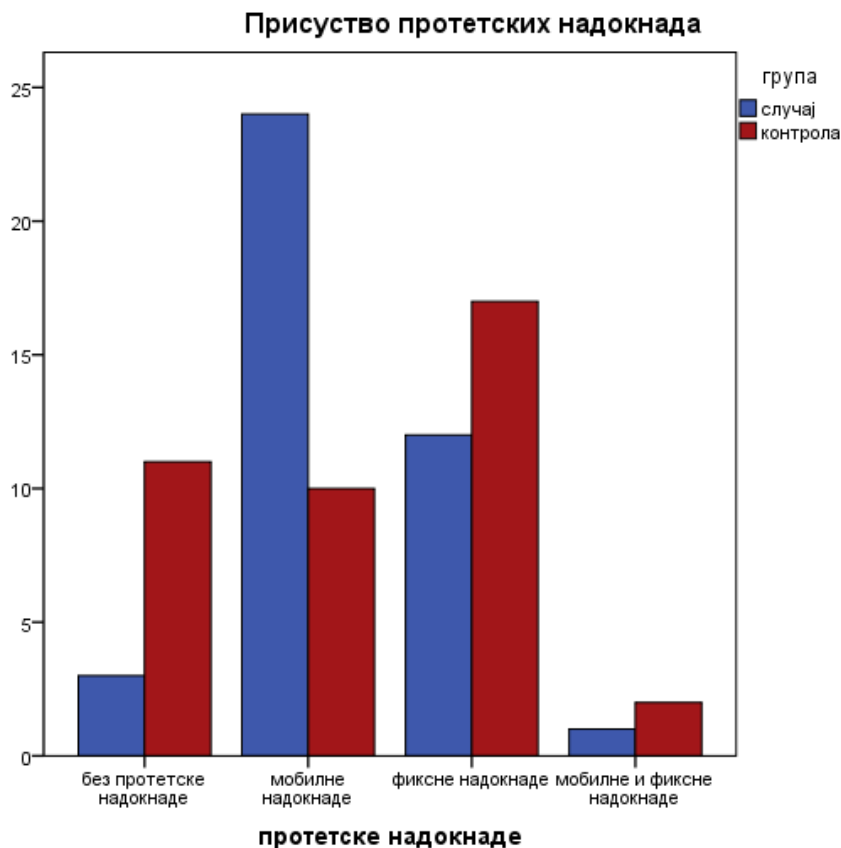


График 4.38. Присуство протетских надокнада

У групи случај 3 пацијента није носило протетске надокнаде док је у контролној групи број таквих пацијената био нешто виши и износио 11.

Када се ради о мобилним надокнадама, у групи случај парцијалне протезе (горње, доње или обе) носило је 17 испитаника и 8 испитаника у контролној групи. Обе тоталне протезе биле су уочене код 6 пацијената у групи случај и код 1 пацијента из контролне групе. Комбинација тоталне и парцијалне протезе забележена је код по 1 испитаника у обе групе.

Када су у питању фиксне надокнаде (соло крунице и мостови), у групи случај их је носило 12 пацијената док је у контролној групи тај број износио 17.

Присуство и мобилне (парцијалне протезе) и фиксне надокнаде (моста) уочено је код 1 испитаника из групе случај и 2 испитаника из контролне групе.

Постоји статистички значајна разлика међу групама по питању ношења протетских надокнада ($p < 0,05$).

4.4.2. CPITN

У табели 4.24. приказане су вредности CPITN индекса. Постоји статистички значајна разлика између група у погледу посматраног параметра ($p < 0,001$). Више вредности су уочене у групи случај што указује на већу деструкцију потпорног апарата зуба код пацијената са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи.

Табела 4.24. CPITN

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
CPITN*	2,7 (0,7)	1,5 (0,8)

CPITN - Community Periodontal Index of Treatment Need; IQR - интерквартилни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U test

4.4.3. Плак индекс

У табели 4.25. приказане су вредности плак индекса. Постоји статистички значајна разлика између група у погледу посматраног параметра ($p < 0,001$). Више вредности су уочене у групи случај што указује на лошији ниво оралне хигијене код пацијената са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи.

Табела 4.25. Плак индекс

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Плак индекс*	1,9 (0,6)	0,6 (0,4)

IQR - интерквартилни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U test

4.4.4. Гингивални индекс

У табели 4.26. приказане су вредности гингивалног индекса. Постоји статистички значајна разлика између група у погледу посматраног параметра ($p < 0,001$). Више вредности су уочене у групи случај што указује на јачи интензитет инфламације гингиве код пацијената са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи.

Табела 4.26. Гингивални индекс

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Гингивални индекс*	1,8 (0,6)	0,8 (0,2)

IQR - интерквартилни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U test

4.4.5. Индекс крварења гингиве

У табели 4.27. представљене су вредности индекса крварења гингиве. Постоји статистички значајна разлика између група у погледу посматраног параметра ($p < 0,001$). Више вредности су уочене у групи случај што указује на већи степен инфламације гингиве код пацијената са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи.

Табела 4.27. Индекс крварења гингиве

Варијабла ^а	Случај (медијана [IQR])	Контрола (медијана [IQR])
Индекс крварења гингиве*	2,0 (0,7)	0,4 (0,1)

IQR - интерквартилни распон; * $p < 0,001$; ^аMann-Whitney U test

4.5. Фактори који утичу на квалитет живота повезан са оралним здрављем

Уочено је да пацијенти са системским манифестацијама примарног Сјегреновог синдрома бележе више вредности на ОНП-14 упитнику у односу на испитанике код којих оне нису присутне (24,0 (9,0) vs. 17,0 (3,0); $p < 0,05$). Слична ситуација је запажена код оних оболелих који су на терапији комбинацијом антималярија и кортикостероида у поређењу са пацијентима који примају само хлорокин или хидроксихлорокин (25,0 (12,0) vs. 25,0 (9,0) vs. 17,0 (4,0); $p < 0,001$).

У табели 4.28. приказан је утицај оралних промена и симптома на квалитет живота повезан са оралним здрављем.

Табела 4.28. Оралне манифестације и ОНП-14

Оралне манифестације ^а	ОНП-14 скор [медијана (IQR)]
Ексфолијативни хеилитис**	
Да	26,0 (5,0)
Не	18,0 (5,0)
Ангуларни хеилитис*	
Да	26,0 (8,0)
Не	20,0 (9,0)
Афте**	
Да	27,0 (4,0)
Не	19,0 (8,0)
Трауматске лезије*	
Да	26,0 (6,0)
Не	19,5 (9,0)
Пародонтопатија**	
Да	26,0 (4,0)
Не	18,0 (8,0)
Зубни каријес*	
Да	25,5 (3,0)
Не	19,0 (9,0)

Обложен језик*	
Да	26,5 (5,0)
Не	19,5 (9,0)
Атрофични глоситис**	
Да	30,0 (5,0)
Не	19,0 (9,0)
Протезни стоматитис*	
Да	27,0 (5,0)
Не	19,0 (9,0)
Генерализовани стоматитис*	
Да	29,0 (12,0)
Не	20,0 (9,0)
Проблеми са жвакањем**	
Да	27,0 (5,0)
Не	18,0 (8,0)
Проблеми са гутањем**	
Да	26,5 (5,0)
Не	18,0 (7,0)
Проблеми са говором*	
Да	28,0 (6,0)
Не	19,0 (9,0)
Отежано ношење протетских надокнада**	
Да	27,0 (6,0)
Не	19,0 (9,0)
Жарење и пецкање**	
Да	26,5 (5,0)
Не	18,0 (7,0)
Поремећај укуса**	
Да	26,0 (5,0)
Не	17,0 (4,0)

OHIP-14 - Oral Health Impact Profile-14; **IQR** - интерквартилни распон; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; ^aMann-Whitney U test

На графику 4.39. приказана је корелација између резултата ОНП-14 упитника и вредности СРПТН индекса ($r_s=0,600$; $p<0,001$).

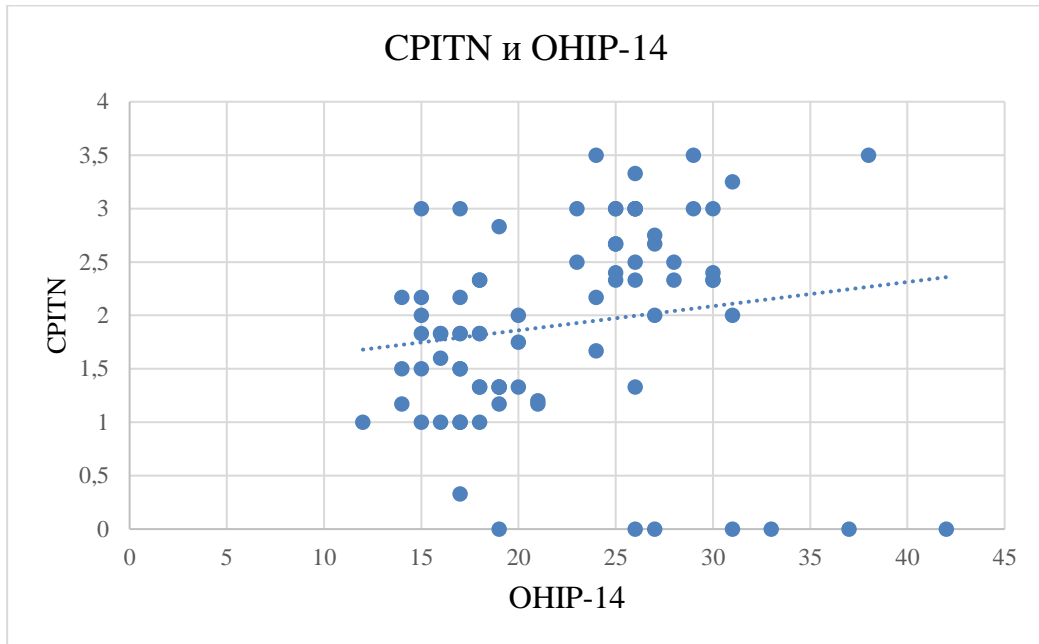


График 4.39. СРПТН и ОНП-14

На графику 4.40. приказана је корелација између резултата ОНП-14 упитника и вредности плак индекса ($r_s=0,763$; $p<0,001$).

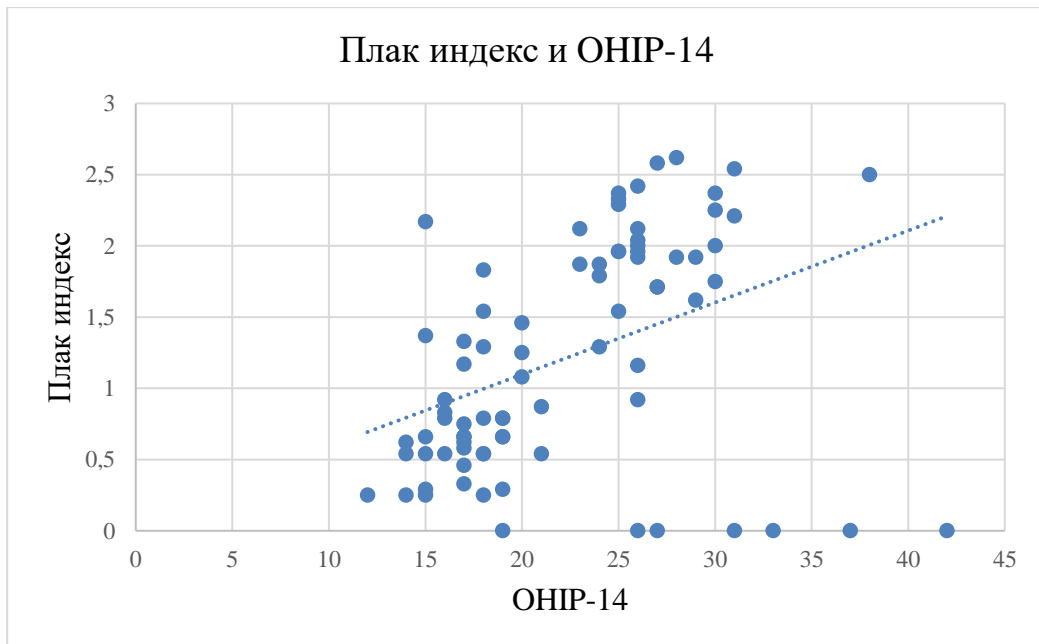


График 4.40. Плак индекс и ОНП-14

На графику 4.41. приказана је корелација између резултата ОНП-14 упитника и вредности гингивалног индекса ($r_s=0,720$; $p<0,001$).

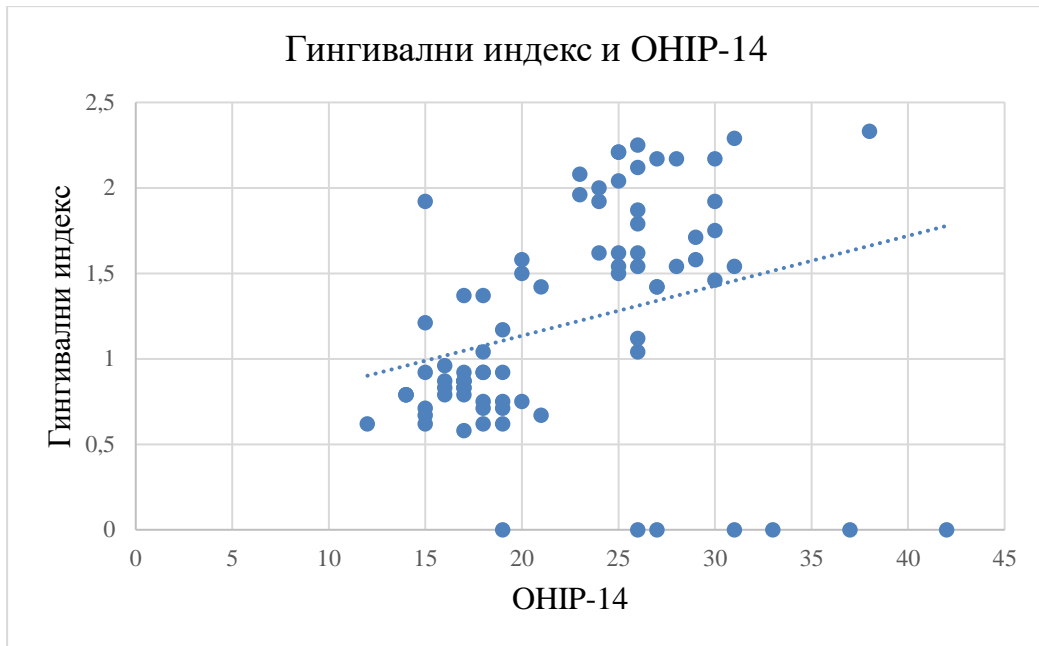


График 4.41. Гингивални индекс и ОНП-14

На графику 4.42. приказана је корелација између резултата ОНП-14 упитника и вредности индекса крварења гингиве ($r_s=0,681$; $p<0,001$).

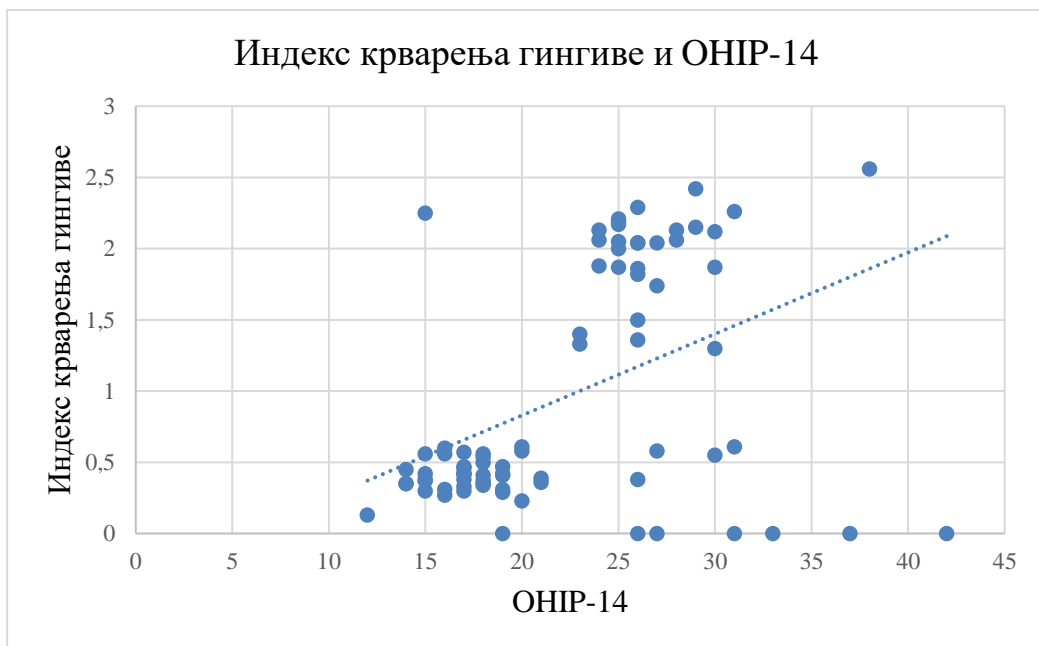


График 4.42. Индекс крварења гингиве и ОНП-14

4.6. Утицај статистички значајних варијабли на исходе квалитета живота

Вишеструка линеарна регресија је спроведена у циљу процене независног доприноса оралних манифестација квалитету живота повезаном са оралним здрављем. Поред припадности групи, сви ко-фактори који су били у статистички значајној корелацији са резултатима упитника ОНП-14 у униваријантној анализи, попут системских манифестација, примењене терапије и пародонталних индекса, стављени су у регресиони модел. Због колинеарности између пародонталних индекса, искоришћен је само СРПТН, будући да он пружа најсвеобухватнију слику о здрављу потпорног апарата зуба.

Вишеструка линеарна регресија је резултовала моделом који је објаснио 72,2% укупне варијансе ($F=47,783$; $p<0,001$) (табела 4.29). Показано је да припадност групи, односно, постојање оралних промена и симптома, у највећој мери утиче на квалитет живота повезан са оралним здрављем ($B=9,112$).

Табела 4.29. Вишеструка линеарна регресија

Варијабле	B	β	95% Confidence Interval
Припадност групи*	9,112	0,731	6.924-11.301
Системске манифестације	1,236	0,066	-1.311-3.782
Медикаменти	0,008	0,001	-0.971-0.987
СРПТН	1,195	0,144	-0.176-2.566

ОНП-14 - Oral Health Impact Profile-14; СРПТН - Community Periodontal Index of Treatment Need; * $p<0,001$

V

Дискусија

5. ДИСКУСИЈА

Примарни Сјегренов синдром представља комплексно обољење, аутоимуне природе, које у значајној мери ремети свакодневно функционисање оболелих. Погађа, углавном, особе женског пола, средње животне доби, док се у мушкој популацији јавља изразито ретко (168). Симптоми са којима се пацијенти сусрећу везани су, превасходно, за поремећај функције пљувачних и сузних жлезда али су, поред тога, врло често присутни и умор, болови у мишићима и зглобовима као и системске компликације (169).

Досадашња истраживања утврдила су да пацијенти који болују од примарног Сјегреновог синдрома имају снижен квалитет живота повезан са здрављем који се може упоредити са оним који одликује оболеле од других хроничних реуматских болести, попут системског еритемског лупуса и реуматоидног артритиса (143). Код пацијената је присутан значајан број оралних лезија и симптома који могу потенцијално негативно деловати на њихово физичко, психичко и социјално функционисање али допринос тих манифестација није помно испитиван у литератури до сада.

Примарни циљ ове докторске дисертације био је утврдити да ли су оралне промене и симптоми фактор који значајно утиче на параметре квалитета живота повезаног са здрављем пацијената са примарним Сјегреновим синдромом. Поред тога, детаљно су анализирани: орални статус свих испитаника, стање потпорног апарата зуба, ниво њихове оралне хигијене као и навике везане за орално здравље. Такође, извршено је превођење, транскултуролошка адаптација и процена психометријских карактеристика PSS-QoL упитника за српско говорно подручје.

Резултати ове докторске тезе су показали да пацијенти са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи имају значајно снижен квалитет живота у поређењу са испитаницима код којих ове манифестације нису присутне (апроксимативно за 65%). Поред тога, уочено је да се одликују већом деструкцијом потпорног апарата зуба, слабијим степеном оралне хигијене као и лошијим навикама везаним за орално здравље. Такође, доказано је да српска верзија PSS-QoL упитника има задовољавајуће психометријске карактеристике и да ће, потенцијално, моћи да се успешно користи у будућим клиничким истраживањима и рутинској пракси.

5.1. Карактеристике испитаника

У студији је учествовало 80 пацијената са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома који су на основу присуства оралних промена и симптома били класификовани у две групе. Највећи проценат испитаника чиниле су особе женског пола, средњег животног доба. У већини истраживања која се баве проучавањем примарног Сјегреновог синдрома заступљене су преодминантно жене, најчешће у четвртој и петој деценији живота, што се подудара са узорком у овој студији (139,145,171-174). Највећи број учесника имао је завршену средњу школу. У погледу радног статуса, више од половине узорка чинили су испитаници који су у пензији. Што се тиче брачног стања, већина је била у вези или браку. Слични резултати забележени су и у другим студијама чији учесници су боловали од примарног Сјегреновог синдрома (21,140,145).

Просечна дужина трајања болести износила је 8,0 година. Забележена је статистички значајна разлика међу групама, односно, дуже трајање болести код испитаника са присутним оралним променама и симптомима. Ово откриће се може приписати постојању израженије симптоматологије услед чега су пацијенти раније тражили стручну помоћ и били упућивани на детаљна испитивања што је резултовало постављањем дијагнозе. У једном скорашњем истраживању, спроведеном у Енглеској, у просеку је прошло 6,7 година од откривања овог обољења (136). Сличан резултат ($5,4 \pm 7,6$ година) забележен је у недавној италијанској студији која је укључила 30 испитаника (175). У истраживању које је реализовано у Мексику пре неколико година просечно трајање болести износило је $7,6 \pm 4$ година, а у Кини $7,2 \pm 7,1$ година (139,176). Норвешка студија, која се бавила испитивањем утицаја оралног дистреса на квалитет живота, обухватила је пацијенте чије је просечно трајање болести било $11,7 \pm 8$ година (145). У једном истраживању, спроведеном у Пољској, испитаници су боловали од примарног Сјегреновог синдрома између 6 месеци и 27 година (3,5 година у просеку) (177). Будући да се примарни Сјегренов синдром одликује неспецифичном симптоматологијом, као и да не постоји јединствен и поуздан дијагностички тест, често се дешава да прође више година између појаве првих знакова и симптома и постављања дефинитивне дијагнозе (66).

Примарни Сјегренов синдром је обољење системске природе које може захватити било који орган или систем органа (178). Код великог броја испитаника у овој студији забележена је појава екстрагландуларних компликација (најучесталије су биле артритис, артралгије, периферна неуропатија и хипотиреоидизам). С друге стране, у једном бразилском истраживању запажено је њихово присуство код нешто мањег процента пацијената (49,4%) (140). Резултати британске ретроспективне студије показали су постојање екстрагландуларних компликација код 71% учесника (179). Код 75 испитаника дошло је до развоја других аутоимуних болести попут аутоимуне болести штитасте жлезде (15,8%), плућне фиброзе (7,2%) и васкулитиса (10,5%). У једном аргентинском истраживању од пре неколико година забележено је постојање системских манифестација код 52% пацијената - најучесталије су биле артритис (22,2%), хипергамаглобулинемија (21,3%) и умор (13,6%) (180). Ретроспективна студија, која је обухватила 41 испитаника са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома, пријавила је присуство екстрагландуларних компликација код 80,5% учесника (приближно резултатима ове тезе). Најзаступљеније су биле артритис, кожни васкулитис и полинеуропатија, што је у сагласности са налазима представљеним у овој дисертацији (181).

У погледу примењене терапије, највећи број испитаника укључен у ово истраживање користио је хлорокин, док је хидроксихлорокин био најређе примењиван. Остали пацијенти примали су комбинацију антималярика и кортикостероида. У студији која је анализирала утицај оралног дистреса на параметре квалитета живота, хидроксихлорокин је био заступљен у највећој мери (46%). У лечењу су још коришћени кортикостероидни препарати (20%), имуносупресивни лекови (4%) и мускарински агонисти (12%) (145). У скорашњој студији спроведеној у Аргентини, код 77% испитаника је примењиван хидроксихлорокин док је имуносупресивну или имуномодулаторну терапију примало 12,7% пацијената (180). Резултати недавног истраживања, чији је циљ био да испита улогу хидроксихлорокина у побољшању квалитета сна пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, показали су значајан позитиван ефекат примењене терапије (174). Примена антималярика у лечењу примарног Сјегреновог синдрома, код нас и у свету, устаљена је клиничка пракса захваљујући њиховој доказаној делотворности, сигурности и економској исплативости (182).

Извршена је анализа серолошких параметара важних за примарни Сјегренов синдром при чему није забележена статистички значајна разлика између група у погледу посматраних варијабли. Ипак, примењено је да се вредности брзине седиментације еритроцита, антинуклеарних антитела и реуматоидног фактора налазе ван референтних опсега у обе групе (што је очекиван резултат код пацијената са реуматским обољењима). Процент испитаника у овој тези код којих су регистровани повишени нивои реуматоидног фактора и позитиван налаз антинуклеарних антитела поклапа се са доступним литературним подацима (23). Истраживање спроведено у Аустралији обухватило је 114 учесника (77%) са позитивним антинуклеарним антителима, док је за реуматоидни фактор тај број био нешто нижи - 104 (68,9%) - у складу са резултатима ове дисертације (171). У студији чији је циљ био идентификовање предиктора квалитета живота повезаног са здрављем пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, приказано је да је учесталост учесника са позитивним антинуклеарним антителима била 68,9% а са реуматоидним фактором 29,2% (140). У скорашњој шпанској студији код чак 91,8% испитаника забележен је позитиван налаз антинуклеарних антитела док је проценат њих са повишеним вредностима реуматоидног фактора износио 54,1% (153). У истраживању које је обухватило 58 српских пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, њих 41 (70,7%) имало је присутна антинуклеарна антитела а код 40 учесника (69%) идентификован је позитиван реуматоидни фактор, што се подудара са резултатима представљеним у овој докторској тези.

Код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом често су присутна и придружена хронична обољења. У овом истраживању запажено је постојање коморбидитета код готово свих испитаника. Највећи број њих имао је неку од кардиоваскуларних, локомоторних и ендокриних болести. У једној скорашњој италијанској студији највише пацијената је боловало од обољења штитасте жлезде (33,3%), затим од хипертензије (23,3%), друге кардиоваскуларне патологије (13,3%) и дијабетес мелитуса (3,3%) (175), што је у складу са резултатима приказаним у овом истраживању. Шпанска студија пресека забележила је највећу учесталост хипертензије (40,8%), липидних поремећаја (32,7%), остеоартритиса (27,7%) и депресије (21,1%) у кохорти од 4 778 пацијената са примарним Сјегреновим синдромом. Ови резултати потврђују неопходност мултидисциплинарног приступа у лечењу овог обољења.

Резултати овог истраживања показују да пацијенти са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи имају лошије навике везане за орално здравље у односу на контролну групу што се односи на ређе и краће прање зуба, некоришћење или коришћење средње тврдих четкица и нередовне одласке код стоматолога. Употреба зубног конца, интерденталних четкица и течности за испирање усне дупље забележена је код малог броја испитаника. Пацијенти обе групе су се јављали стоматологу, пре свега, када је постојао проблем (санација каријеса, лечење канала корена, протетски разлози) док су контролни прегледи били заступљени у мањем обиму. Ови резултати упућују на ниску свест о значају редовних стоматолошких прегледа који су неопходни ради процене и праћења стања уста и зуба, превенције развоја обољења меких и чврстих ткива усне дупље као и правовремене дијагностике и терапије уколико до њих дође. Недавна студија, спроведена у Шпанији, приказала је значајно различите резултате. Наиме, забележено је да 90,2% испитаника пере зубе најмање два пута дневно, 50,8% њих користи растворе за испирање уста, док 50% употребљава и додатна средства за хигијену, попут зубног конца и интерденталних четкица. На редовне контроле код стоматолога иде чак 73,3% учесника студије док 55% њих користи жвакаће гуме за стимулацију саливације (153). Разлике у добијеним резултатима могу се, потенцијално, приписати већој колективној свести о важности оралног здравља као фундаменталног дела општег здравља и благостања у развијенијим земљама као и бољој организацији здравственог система, укључујући и стоматолошку заштиту. Данско истраживање које је имало за циљ анализу навика везаних за орално здравље пацијената са примарним Сјегреновим синдромом показало је да 98% испитаника пере зубе најмање једном дневно, док се 78% изјаснило да пере зубе више од два пута дневно. Једном или два пута годишње стоматолога посети 40% пацијената, док ређе од тога или никад 9%. Испитаници су се најчешће јављали стоматологу због санације каријеса и његових последица (52%), протетских разлога (24%) и екстракције зуба (15%), што је слично резултатима ове тезе (183).

5.2. Квалитет живота повезан са здрављем

Квалитет живота повезан са здрављем представља важан аспект здравља и благостања пацијената и неодвојиви је део евалуације нових медицинских третмана и интервенција (184). У питању је комплексан концепт чије мерење захтева употребу различитих инструмената како би се адекватно проценила његова мултидимензионална природа (185). Данас је доступан велики број валидираних генеричких и специфичних упитника који се умногоме користе у клиничким студијама чији је циљ, пре свега, анализа ефикасности и безбедности нових терапијских модалитета.

Побољшање квалитета живота повезаног са здрављем представља један од најзначајнијих исхода у истраживањима и сматра се битним показатељем успешности примењене терапије, посебно када су у питању хронична обољења (111). Фокус је, преваходно, на субјективној перцепцији испитаника о њиховом здравственом стању које се анализира кроз, најчешће, три компоненте - физички, психички и социјални аспект. Мерење квалитета живота повезаног са здрављем може да омогући бољу здравствену заштиту пацијената која је усмерена на њихове конкретне потребе, унапреди комуникацију на релацији пацијент-лекар, повећа свесност лекара о бригаама њихових пацијената и на концу, има за крајњи исход побољшање квалитета живота (186).

Два најчешће коришћена генеричка упитника за евалуацију квалитета живота су SF-36 и EQ-5D (143). Примена поменутих упитника у овој тези показала је да пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом код којих постоје додатне патолошке промене и симптоми у усној дупљи бележе значајно лошије резултате у односу на испитанике код којих ове манифестације нису присутне, што се поклапа са већином доступних студија (145,187,188).

Смањено лучење пљувачке и субјективни осећај сувоће усне дупље имају значајан утицај на свакодневно функционисање пацијената са примарним Сјегреновим синдромом и могу, у великој мери, негативно деловати на њихове социјалне односе (143). У једној америчкој студији у којој је учествовало 1452 испитаника приказано је да су орални симптоми значајно удружени са смањеним квалитетом живота (мереним SF-36 упитником), превасходно у области општег здравља и социјалног функционисања (187). У истраживању које је обухватило 39 пацијената са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома показано је да је орално здравље независни предиктор квалитета живота ове популације што имплицира да поседује важан утицај на њихову перцепцију о сопственом здрављу и благостању (188). Ово сазнање наглашава повезаност између оралног и општег здравља а има особити клинички значај за лекаре и стоматологе који се баве лечењем овог обољења. Студија пресека спроведена у Норвешкој, у којој је учествовало 177 испитаника, известила је да пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом имају значајно снижен квалитет живота повезан са здрављем, на основу резултата SF-36 скале, при чему су пацијенти из групе са високим нивоом оралног дистреса истовремено имали и ниже скорове на упитнику, што је у складу са резултатима ове дисертације (145). Највише погођен домен у овој студији био је менталне способности, док су у овој докторској тези најнижи резултати забележени у областима општег здравља и такође, менталних способности. На основу тога може се закључити да орални проблеми у великој мери утичу и на целокупно здравствено стање али и на самопоштовање и самопоуздање у емотивним и друштвеним односима. Епидемиолошка студија која је обухватила 101 пацијента са примарним Сјегреновим синдромом показала је да је присуство потешкоћа са гутањем удружено са сниженим квалитетом животом, на основу резултата SF-36 упитника, што указује на потребу за препознавањем и лечењем дисфагије у овој популацији (189). Иста група аутора је у истраживању сличног дизајна, користећи SF-36 инструмент, доказала да и проблеми са говором у значајној мери негативно утичу на квалитет живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (190). Квалитет живота повезан са здрављем, мерен употребом SF-36 скале, значајно је лошији код испитаника са примарним Сјегреновим синдромом у односу на контролну групу - резултати су недавног норвешког истраживања чији је циљ био процена утицаја оралних поремећаја на квалитет живота (139). Закључак кинеске студије која се бавила анализом повезаности оралних симптома и квалитета живота је да пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом бележе ниже скорове на SF-36 скали, посебно у погледу домена општег здравља и физичког функционисања, што указује на већи негативни утицај оралног здравља на квалитет живота (191). У истраживању које је обухватило 304 жене са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома изнето је да су резултати обе скале SF-36 упитника значајно лошији у односу на општу популацију, при чему су највише погођене димензије биле опште здравље и менталне способности, што је у складу са резултатима представљеним у овој тези. Ипак, аутори нису пронашли корелацију између сувоће усне дупље и сниженог квалитета живота већ су као главне предикторе навели бол и умор који прате готово све оболеле (192).

У једној британској студији, у којој је учествовало 377 пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, показано да је они бележе значајно лошије резултате на EQ-5D упитнику у поређењу са општом популацијом (136). У недавном истраживању које се бавило квалитетом живота пацијената са Сјегреновим синдромом, спроведеном у Чилеу, домен бол/нелагодност EQ-5D инструмента био је највише погођен тј. 87,1% испитаника пријавило је одређен степен бола док највећи број учесника није имао проблеме са бригом о себи, што је у сагласности са резултатима ове тезе. Просечна вредност забележена на EQ-VAS скали износила је $67,3 \pm 20,7$, слично вредностима које су имали пацијенти са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи у овом истраживању (21). Једна студија, спроведена у Великој Британији, доказала је да су бол и депресија најзначајнији предиктори квалитета живота оболелих од примарног Сјегреновог синдрома при чему је највећи број њих искусио проблеме са болом/нелагодношћу, што се поклапа са резултатима ове докторске тезе. Медијална вредност EQ-5D упитника износила је 0,7 - скор који је у складу са добијеном вредношћу у групи пацијената са додатним оралним променама и симптомима у овој дисертацији (193).

Упитник ОНП-14, развијен 1997. године, један је од најчешће коришћених инструмената за процену утицаја оралног здравља на свакодневно функционисање (129,194). У скорашњем систематском прегледном чланку чији је циљ био анализа квалитета живота повезаног са оралним здрављем пацијената са реуматским болестима приказано је да је ОНП-14 употребљен у седам од осам истраживања чији учесници су биле особе са Сјегреновим синдромом (195). Резултати ове тезе су показали да пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом код којих су присутне додатне патолошке промене и симптоми у усној дупљи имају значајно лошији квалитет живота повезан са оралним здрављем у односу на испитанике код којих ове манифестације нису забележене и то за апроксимативно 65%. Овај налаз има важне клиничке импликације будући да упућује на закључак да би побољшање оралног статуса ове популације, потенцијално, довело до унапређења њиховог квалитета живота у великој мери. Други истраживачи који су се бавили овом темом дошли су до сличних спознаја. У студији пресека спроведеној у Ослу дошло се до закључка, на основу резултата ОНП-14 упитника, да орални дистрес има знатан ефекат на квалитет живота повезан са оралним здрављем пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, као и да симптоми који су последица сувоће усне дупље у значајном обиму представљају оптерећење за њих (145). Резултати једног мултицентричног шпанског истраживања су показали да је скор ОНП-14 упитника био значајно већи у групи испитаника са патолошким оралним знацима у односу на учеснике код којих они нису били присутни, што је у сагласности са сазнањима представљеним у овој дисертацији (153). Слично, норвешка студија је доказала да пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом бележе више вредности на ОНП-14 инструменту као и да су поремећај укуса, жарење и пецкање у усној дупљи и халитоза значајно повезани са њиховим квалитетом живота (144). У америчком истраживању у којем је учествовало 39 испитаника са примарним Сјегреновим синдромом приказано је да они имају снижен квалитет живота повезан са оралним здрављем при чему је уочена корелација између резултата ОНП-14 упитника и саливарног протока (188). Српска компаративна студија пресека известила је да се пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом одликују смањеним квалитетом живота повезаним са оралним здрављем при чему дисгеузија, жарење и пецкање језика и халитоза у највећој мери утичу на њега (196).

Недавно истраживање, спроведено у Јапану, пратило је промене у вредностима ОНП-14 упитника у периоду од три године и показало да је дошло до погоршања квалитета живота испитаника са примарним Сјегреновим синдромом у наведеном раздобљу, превасходно у доменима физичког бола и психолошке неугодности, што се поклапа са резултатима ове тезе. Још један од њихових закључака је да је детериорација квалитета живота пацијената повезана са смањењем саливарног протока током времена (197). Чилеанска студија у којој су учествовале само особе женског пола са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома забележила је да је квалитет живота повезан са оралним здрављем у овој популацији често нарушен. Највише погођени домени били су физичка бол и психолошка неугодност, што имплицира да орални проблеми значајно ремете све аспекте свакодневног функционисања пацијената (21). Опсервационо истраживање које је обухватило 61 шпанског испитаника изнело је резултате који су слични онима представљеним у овој дисертацији - уочен је смањен квалитет живот повезан са оралним здрављем, мерен ОНП-14 упитником, при чему су највише вредности уочене код димензија које се односе на бол и психолошку неугодност (194). Студија чији су циљеви били превод на португалски језик и валидација ОНП-14 инструмента у тамошњој популацији пацијената са примарним Сјегреновим синдромом показала је да је код њих присутан снижен квалитет живота повезан са оралним здрављем као и да су код домена физичка бол и психолошка неугодност забележени највећи просечни скорови (198). Претходно наведени резултати који указују на значајно нарушавање различитих аспеката квалитета живота повезаног са оралним здрављем особа са примарним Сјегреновим синдромом упућују на неопходност проактивног деловања на пољу стоматолошке заштите ове популације уз спровођење индивидуализованих планова лечења.

FACIT-Fatigue скала је осмишљена са циљем процене умора и његовог утицаја на свкодневне активности и функционисање. До сада је коришћена у више од 150 студија које су обухватиле преко 40 000 испитаника са различитим обољењима попут малигних болести, реуматоидног артритиса, псоријазе, системског еритемског лупуса, саркоидозе, шлога, хроничне опструктивне болести плућа, Кронове болести, примарног Сјегреновог синдрома и Паркинсонове болести (199-208). Патогенеза умора у оквиру примарног Сјегреновог синдрома није у потпуности разјашњена али се сматра да поремећаји сна, дисфункција аутономног система, депресија, психолошки профил и фибромијалгија могу имати улогу у његовом настанку (156). Резултати овог истраживања су показали да је умор присутан у великој мери код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, што се поклапа са литературним подацима, при чему су нижи скорови на FACIT-Fatigue скали забележени код испитаника са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи у односу на оне код којих су ове манифестације биле одсутне. Аутори бразилске студије у којој је учествовало 77 пацијената са примарним Сјегреновим синдромом известили су да умор и бол представљају најзначајније предикторе квалитета живота ове популације, независно од њихове старости, активности болести, брачног статуса, степена образовања и присуства фибромијалгије (140). Недавно турско истраживање које је обухватило 50 испитаника са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома приказало је да је код више од половине учесника присутан умор као и да је депресија главни предиктор њиховог квалитета живота (209). У неколико студија у којима су коришћени други инструменти за процену умора дошло се до закључка да сувоћа усне дупље, између осталог, може бити повезана са умором пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (210,211).

ESSDAI и ESSPRI су инструменти Европске лиге против реуматизма који пружају увид у активност болести на основу објективних параметара и перцепције пацијената о интензитету најважнијих субјективних тегоба које прате примарни Сјегренов синдром (212). У овом истраживању, испитаници са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи већином су се одликовали умереним нивоом активности болести, на основу резултата ESSDAI индекса, док је низак ниво претежно забележен код учесника без ових манифестација, при чему је разлика била статистички значајна. Када се ради о скору ESSPRI инструмента, показано је да су готово сви пацијенти са додатним оралним променама и симптомима имали незадовољавајуће стање (ESSPRI>5). Такође је уочена статистички значајна разлика између испитаника обе групе у погледу свих појединачних скала. У већини студија у којима су коришћени наведени инструменти није прављена подела учесника на основу присуства оралних промена и симптома, као што је случај у овој дисертацији, те није било могуће директно упоредити резултате. Ипак, у наредном пасусу биће представљени закључци неколико истраживања у оквиру којих су индекси ESSDAI и ESSPRI примењени како би се добила свеобухватнија слика о значају деловања активности болести на квалитет живота повезан са здрављем ове популације.

Једна британска студија је известила да специфични инструменти за мерење активности болести ESSDAI и ESSPRI показују високу корелацију са здравственим статусом пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (процењеним EQ-5D упитником), односно, да су виши резултати на индексима ESSDAI и ESSPRI значајно повезани са лошијим квалитетом живота, што се поклапа са сазнањима ове тезе (213). Недавно истраживање спроведено у Хрватској објавило је да постоји јака позитивна корелација између ESSDAI и ESSPRI скорова и ОНIP упитника, што наговештава да оралне и системске компликације овог обољења у великој мери негативно делују на квалитет живота повезан са здрављем (214). Ова спознаја указује на значај мултидисциплинарног приступа у лечењу примарног Сјегреновог синдрома. У мексичкој студији чији циљ је био евалуација оралног здравља испитаника са примарним Сјегреновим синдромом примењена је повезаност између ESSPRI инструмента и резултата *Xerostomia Quality of Life* упитника, што упућује на допринос субјективних тегоба, попут сувоће усне дупље, нарушености њиховог квалитета живота (139). Аутори британског лонгитудиналног истраживања у којем је учествовало 377 пацијената дошли су до закључка да је погоршање квалитета живота (мерено EQ-5D упитником) повезано са укупним ESSPRI скором као и са вредностима овог индекса за бол и умор. С друге стране, уочено је да је ESSDAI лош показатељ истог исхода услед чега би требало бити опрезан при његовом коришћењу у клиничким студијама за процену ефикасности нових терапијских опција (136). У корејској кохорти оболелих од примарног Сјегреновог синдрома, вишеструка линеарна регресија показала је да је ESSPRI једини независни предиктор квалитета живота повезаног са здрављем, који је у овој студији анализиран применом EQ-5D инструмента (215). Закључак великог клиничког истраживања које је спроведено у циљу процене ефикасности ритуксимаба у лечењу примарног Сјегреновог синдрома је да су субјективни симптоми, попут сувоће и бола (анализирани ESSPRI индексом) бољи предсказатељи детериорације квалитета живота повезаног са здрављем у поређењу са системским манифестацијама, евалуираним ESSDAI индексом и да би они требало да се имплементирају као крајњи исходи у будућим студијама које се фокусирају на благостање пацијената (216).

XI је широко коришћен упитник, састављен од 11 питања, који се бави мултидимензионалном евалуацијом ксеростомије и њеним утицајем на свакодневно функционисање (217,218). Преведен је на многе светске језике и валидиран у различитим популацијама, укључујући и пацијенте са примарним Сјегреновим синдромом (215). У овој тези, резултати XI скале показали су да је сувоћа усне дупље већег интензитета у групи испитаника са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи. Просечна вредност овог упитника у истраживању спроведеном у Холандији, у којем је учествовало 49 пацијената са примарним Сјегреновим синдромом, износила је $43,8 \pm 6,5$, што је слично резултатима приказаним у овој дисертацији. Поред тога, аутори поменути студије су дошли до закључка да минимална промена од 4 поена на XI скали у року од недељу дана представља клинички значајно побољшање, а ово сазнање може бити од користи у будућим истраживањима на ову тему (219). У рандомизованој, мултицентричној студији, која се бавила испитивањем дугорочног ефекта новог интраоралног електростимулатора у третману ксеростомије, просечан скор XI упитника био је $46,2 \pm 6,4$, што се поклапа са резултатима ове тезе (220). Рандомизовано кинеско истраживање чији циљ је био испитивање ефикасности цевимелин хидрохлорида у лечењу сувоће усне дупље показало је да су вредности на XI скали, пре примене терапије, биле у опсегу између 14 и 55 поена (просечно $34,3 \pm 8,7$). Након третмана, забележено је статистички значајно побољшање (221). Ксеростомија представља једну од најзначајнијих тегоба са којима се сусрећу пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом. Она може у великој мери негативно утицати на орално здравље и опште благостање оболелих те је неопходно да се посматра као значајан исход у клиничким истраживањима (222).

5.3. Превод, транскултуролошка адаптација и процена психометријских карактеристика српске верзије PSS-QoL упитника

Процена квалитета живота повезаног са здрављем је неизоставан корак у разумевању терета који одређена болест носи са собом и ефикасности примењене терапије. PSS-QoL упитник представља први специфичан инструмент за евалуацију квалитета живота особа са примарним Сјегреновим синдромом (109). Креиран је у циљу свеобухватне анализе свих аспеката који су од значаја за ову популацију, укључујући физички и психосоцијални домен. Резултати ове студије су показали да српска верзија PSS-QoL упитника поседује задовољавајуће психометријске карактеристике и да се, потенцијално, може користити у условима рутинске праксе и клиничких истраживања.

Евалуацијом интерне конзистенције PSS-QoL инструмента, мерене на основу вредности *Cronbach's alpha* коефицијента, дошло се до истог закључка који су донели аутори оригиналне верзије - ради се о упитнику кога карактерише изразито задовољавајућа поузданост (109). Поред тога, показано је да се српска верзија PSS-QoL упитника одликује одличном временском стабилношћу. Ови резултати су слични онима добијеним за специфичне инструменте који се користе у процени квалитета живота повезаног са здрављем пацијената са другим реуматским обољењима попут реуматоидног артритиса, анкилозирајућег спондилитиса и системског еритемског лупуса (223-225).

Квалитет живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом у прошлости је претежно мерен применом општих (генеричких) упитника, попут SF-36 и EQ-5D (136,187).

У овом истраживању је приказана значајна корелација између EQ-5D и PSS-QoL упитника. Ипак, треба нагласити да EQ-5D не обухвата неке од најбитнијих аспеката болести који су од круцијалне важности за оболеле од примарног Сјегреновог синдрома као што су симптоми сувоће и психосоцијални стрес. Стога би увођење специфичног упитника у клиничку праксу могло имати важан допринос унапређењу квалитета живота ове популације чиме би све њихове потребе и тегобе биле обухваћене (159).

Такође, уочене су: статистички значајна позитивна корелација између свих димензија ESSPRI скале и физичког домена PSS-QoL упитника, умерена корелација са психосоцијалним доменом и јака корелација између њихових финалних скорова. Овакви резултати су очекивани будући да оба упитника вреднују хроничан бол и симптоме повезане са сувоћом као главне показатеље нарушеног квалитета живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (21,139). Ипак, PSS-QoL представља умногоме свеобухватнији инструмент, који не мери само интензитет сувоће, већ се базира на специфичним ставкама о оралним, окуларним, назалним и кожним проблемима узрокованим дисфункцијом жлезда са унутрашњим лучењем. Поред тога, он укључује и психосоцијални домен који је од велике важности за пацијенте са примарним Сјегреновим синдромом јер открива у којој мери ово обољење утиче на њихов психолошки статус и друштвене односе (159).

Добијени резултати показали су статистички значајну корелацију између свих домена PSS-QoL упитника и укупног скорa OHIP-14 скале при чему су све димензије PSS-QoL инструмента имале статистички значајну, јаку или умерену, позитивну корелацију са доменима OHIP-14 инструмента. Будући да промене у квантитету и квалитету пљувачке, једног од најпроминентнијих обележја примарног Сјегреновог синдрома, временом доводе до развоја низа оралних тегоба које последично могу утицати на свакодневно функционисање оболелих, препоручљиво је користити специфичне инструменте за процену квалитета живота повезаног са здрављем, како би се на адекватан начин извела процена о степену његовог погоршања.

С друге стране, када се ради о повезаности PSS-QoL упитника са инструментом као што је ERQ, није доказана статистички значајна корелација између њих - овај резултат говори у прилог томе да српска верзија PSS-QoL скале има способност да направи разлику између другачијих концепата, односно, да се одликује задовољавајућом ваљаношћу.

Анализа главних компоненти је показала да је један фактор чинио скоро 60% варијансе. Будући да су све ставке показале високе вредности неротирајућих факторских тежина за ову компоненту може се закључити да све мере појаву од интереса, тј. психосоцијални аспект квалитета живота повезаног са здрављем. Како у оригиналној студији у којој је приказан развој PSS-QoL инструмента нису представљени резултати факторске анализе, није било могуће упоредити добијена сазнања.

5.4. Орално здравље испитаника

Пљувачка игра есенцијалну улогу у очувању оралног здравља и одржавању хомеостазе усне дупље (226). Како у току примарног Сјегреновог синдрома долази до значајног нарушавања функције свих егзокриних жлезда, укључујући и пљувачне, временом се код оболелих развијају различите оралне манифестације. Резултати ове студије су открили највећу учесталост ексфолијативног хеилитиса, пародонтопатије, каријеса, афти и атрофичног глоситиса. У погледу симптома, испитаници су најчешће пријављивали осећај жарења и пецкања у усној дупљи а код готово трећине пацијената постојали су проблеми са жвакањем и гутањем. Истраживања која су се бавила преваленцом оралних обољења у популацији особа са примарним Сјегреновим синдромом дошла су до сличних сазнања. Према резултатима скорашњег систематског чланка, међу најчешћим лезијама са којима се сусрећу ови пацијенти су гљивичне инфекције, трауматске лезије, рекурентне оралне улцерације и тешкоће са гутањем (164). Истраживање спроведено у Норвешкој показало је да су код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом у значајној мери присутни поремећај укуса, халитоза, као и осећај пецкања и жарења у пределу језика (144). Слични резултати забележени су и у једној компаративној студији пресека у којој је учествовало 58 испитаника са дијагнозом примарног Сјегреновог синдрома - већина њих је искусила хемосензорне поремећаје, агеузију, халитозу и осећај жарења и пецкања (196). Пољско истраживање известило је да су код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом највише заступљени сувоћа усана и слузокоже грла, као и ексфолијативни и ангуларни хеилитис (177). Турска студија која је обухватила 37 пацијената са дијагнозом Сјегреновог синдрома (14 са примарним, 23 са секундарним обликом) није пронашла разлике у њиховом оралном статусу, при чему су ксеростомија, поремећај укуса и осећај пецкања и жарења биле најчешће пријављене тегобе (227). У норвешком истраживању чији циљ је био процена утицаја оралног дистреса на квалитет живота повезан са здрављем приказано је да су код испитаника често били присутни проблеми са гутањем и говором, гљивичне инфекције и периодично увећање пљувачних жлезда (145). Мултицентрична дескриптивна студија спроведена у Шпанији забележила је присуство оралних лезија код више од половине учесника при чему је орална кандидијаза била најчешће заступљена (највише у облику протезног стоматитиса) (153). Истраживање које се бавило преваленцом оралних поремећаја у шпанској кохорти пацијената са примарним Сјегреновим синдромом показало је да су трауматске лезије, орална кандидијаза и афте међу најучесталијим променама у овој популацији (228). Ксеростомија, промене у боји и конзистенцији меких ткива, оток паротидних жлезда и поремећаји језика (дисгеузија, бол, пецкање) били су најзначајнији орални налази италијанске опсервационе студије пресека (175). У истраживању спроведеном у Хонг Конгу орална кандидијаза је изолована код више од 70% испитаника са Сјегреновим синдромом (229).

У овој тези уочене су више просечне вредности пародонталних индекса у групи испитаника са додатним оралним променама и симптомима, што се поклапа са појединим литературним подацима (230,231). С друге стране, у већини студија није доказана разлика у пародонталном статусу између пацијената са примарним Сјегреновим синдромом и здравих испитаника што се, потенцијално, може приписати бољим навикама у одржавању оралне хигијене и редовнијим стоматолошким прегледима (176,232-234).

У овој дисертацији извршена је анализа ОНП-14 скорова на основу различитих карактеристика учесника. Показано је да оралне промене и симптоми, системске компликације, примењена терапија као и пародонтални индекси у значајној мери корелирају са вредностима забележеним на ОНП-14 упитнику. Међу њима, оралне манифестације су се истакле као примарни фактор који доприноси нарушеном квалитету живота повезаном са оралним здрављем код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом. Поред тога, у овом истраживању је доказано да испитаници код којих су присутне системске компликације имају значајно снижен квалитет живота. Само једна студија на ову тему је доступна у литератури при чему се њени резултати разликују од оних приказаних у овој тези тако да поменута дистинкција може бити основ за будућа истраживања у овој области (153). Врста примењене терапије, такође, може утицати на квалитет живота повезан са оралним здрављем - наиме, испитаници који су користили хидроксихлорокин забележили су ниже резултате на ОНП-14 упитнику у односу на оне који су примењивали хлорокин или комбинацију антималярике и кортикостероида. У овој тези је откривена и значајна веза између пародонталних индекса и квалитета живота повезаног са оралним здрављем. Они представљају битне показатеље пародонтопатије, једне од најчешћих оралних манифестација код испитаника у овом истраживању, која уколико се не лечи, временом може довести до рецесије гингиве, миграције, луксације и напослетку, губитка зуба. Све ове промене могу имати значајне реперкусије на физички, психички и социјални аспект квалитета живота пацијената са примарним Сјегреновим синдромом (235).

5.5. Предлог превентивних, дијагностичких и терапијских мера

Како оралне манифестације у великој мери утичу на квалитет живота оболелих од примарног Сјегреновог синдрома, неопходно је дизајнирати индивидуализоване протоколе који ће обухватити низ превентивних, дијагностичких и терапијских мера у циљу побољшања оралног статуса и унапређења квалитета живота ове популације. Улога стоматолога је немерљива у овом случају будући да се пацијенти са примарним Сјегреновим синдромом врло често прво јављају њима због проблема са оралним здрављем.

Превентивни планови би требало да се састоје од детаљних инструкција о одржавању оралне хигијене посвећених правилном одабиру четкице за зубе, техници прања зуба и избору додатних средстава (интерденталне четкице, зубни конач, хемијска средства за контролу оралног биофилма) и профилактичких мера које се спроводе у ординацији (топикална примена флуорида) (236). Поред тога, пацијенте треба саветовати о адекватном уносу воде и намирница као и избегавању кариогене хране богате шећерима, алкохола, кофеина и дувана. Још једна битна ставка су средства чија намена је супституција (спрејеви, гелови, раствори) или стимулација (лозенте, жвакаће гуме без шећера) пљувачке у циљу смањења ксеростомије (237). Стоматолог би требало да буде упознат са њиховим карактеристикама како би могао да препоручи одговарајући препарат. Системска стимулација саливације подразумева примену одређених лекова, најчешће пилокарпина, али његова употреба је повезана са низом нежељених ефеката (мучнина, повраћање, нистагмус, брадикардија). Ипак, показано је да може да доведе до смањења оралне сувоће код 60-70% пацијената (238,239).

У циљу превенције каријеса, поред адекватне оралне хигијене и избегавања уноса кариогене хране, важну улогу играју редовни контролни прегледи, који се у овој популацији могу спроводити на два до три месеца. Уколико у првих годину дана не дође до појаве каријеса, могу се саветовати доласци на шест месеци (237).

Хемијска средства за контролу оралног биофилма могу бити од велике помоћи у спречавању развоја каријеса и пародонтопатије код особа са примарним Сјегреновим синдромом будући да блокирају адхезију и развој микроорганизама који су одговорни за ова два обољења (237,240). Такође, пацијентима треба препоручити артифицијелне заслађиваче, попут ксилитола или сорбитола, јер они не показују кариогени потенцијал а налазе се у различитим препаратима, као што су пасте за зубе, спрејеви и раствори. На овај начин могу се смањити осећај сувоће усне дупље и олакшати базичне функције попут говора и гутања у току дана (240).

Превенција развоја оралних инфекција, најчешће кандидијазе, подразумева неношење протетских надокнада током ноћи као и адекватно одржавање њихове хигијене, третирањем одговарајућим препаратима (237).

Дијагноза оралних манифестација примарног Сјегреновог синдрома треба да буде благовремена како би се спречио њихов настанак или даљи развој, који може бити праћен бројним компликацијама. Из тог разлога, редовни стоматолошки прегледи су неопходни да би се применом стандардних дијагностичких процедура утврдио ризик од појаве каријеса и обољења меких ткива усне дупље и започело лечење, уколико је потребно. Годишње радиографско снимање зуба може бити од додатне помоћи у детекцији почетних каријесних лезија.

Терапијске мере које се користе код оралних обољења пацијената са примарним Сјегреновим синдромом подразумевају третирање ксеростомије, санацију кариозних лезија и њихових компликација, уклањање чврстих и меких наслага са површине зуба и лечење инфекција усне дупље. Тешки облици сувоће усне дупље, поред локалних мера, могу се третирати сијалогогним средствима, као што су пилокарпин и цевимелин. Активни облици каријеса се збрињавају конвенционалним испунима, а све неадекватне рестаурације, које представљају места акумулације денталног плака, треба кориговати или заменити (68). У случају појаве оралне кандидијазе, која је релативно честа код ових пацијената због смањене количине и пуферског капацитета пљувачке, препоручује се примена топикалних антифунгалних препарата (нистатин, миконазол, клотримазол), праћена системском терапијом, ако су у питању перзистентни и рекурентни облици (237). Бактеријске инфекције лече се употребом антибиотика уз повећану хидратацију и стимулацију лучења пљувачке.

VI

Закључак

6. ЗАКЉУЧАК

На основу претходно приказаних резултата, може се извести свеобухватни закључак да су оралне промене и симптоми код испитаника са примарним Сјегреновим синдромом значајно удружени са смањењем квалитета њиховог живота тј. да испитаници са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи имају лошији квалитет живота повезан са здрављем.

Поред тога, дошло се и до следећих закључака:

- 1) Код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом забележене су различите оралне промене и симптоми, са већом или мањом учесталошћу. Најфреквентнија орална промена био је ексфолијативни хеилитис, праћен пародонтопатијом, зубним каријесом, афтама и атрофичним глоситисом, док су од симптома у највећој мери били присутни осећај пецкања и жарења као и проблеми са жвакањем и гутањем.
- 2) Код испитаника са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи забележене су веће вредности индекса за процену стања потпорног апарата зуба и лошија орална хигијена.
- 3) Код испитаника са додатним патолошким променама и симптомима у усној дупљи забележене су лошије навике везане за орално здравље.
- 4) Присуство системских манифестација основног обољења, примена комбинације антимааларика и кортикостероида и веће вредности индекса за процену стања потпорног апарата зуба доприносе лошијем квалитету живота повезаном са здрављем пацијената са примарним Сјегреновим синдромом. Са друге стране, уочено је да пацијенти који су на монотерапији хидроксихлорокином имају бољи квалитет живота.
- 5) Српска верзија PSS-QoL упитника показала је задовољавајуће психометријске карактеристике (поузданост и ваљаност) на узорку пацијената са примарним Сјегреновим синдромом те се може користити у будућим клиничким истраживањима као и у рутинској пракси за процену и праћење ефикасности нових терапијских модалитета.
- 6) Одређене дијагностичке, превентивне и терапијске мере за обољења усне дупље код пацијената са примарним Сјегреновим синдромом могле би да доведу до побољшања њиховог оралног здравља и последично свих аспеката квалитета живота. У лечењу ових пацијената неопходан је мултидисциплинарни приступ са креирањем индивидуалних протокола при чему би рутински стоматолошки прегледи требало да постану централни део терапијског приступа.

VII

Литература

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoeidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A386-92.
2. Lai B, Wu CH, Wu CY, Luo SF, Lai JH. Ferroptosis and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:916664.
3. Benagiano M, Bianchi P, D'Elisio MM, Brosens I, Benagiano G. Autoimmune diseases: Role of steroid hormones. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;60:24-34.
4. Bieber K, Hundt JE, Yu X, Ehlers M, Petersen F, Karsten CM, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev.* 2023;22(2):103236.
5. Orrù V, Steri M, Sidore C, Marongiu M, Serra V, Olla S, et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy. *Nat Genet.* 2020;52(10):1036-45.
6. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(8):509-24.
7. Karagianni P, Tzioufas AG. Epigenetic perspectives on systemic autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2019;104:102315.
8. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J109-19.
9. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol.* 2008;173(3):600-9.
10. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):252.
11. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health.* 2000;90(9):1463-6.
12. Jeganathan N, Sathanathan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung.* 2020;198(5):735-59.
13. Mazzone R, Zwergel C, Artico M, Taurone S, Ralli M, Greco A, et al. The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):34.
14. Jog NR, James JA. Biomarkers in connective tissue diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1473-83.
15. Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, et al. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Respir Investig.* 2021;59(6):709-40.
16. Lee CT, Streck ME. The other connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: Sjogren's syndrome, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(5):388-95.
17. Fox RI. Sjögren's syndrome. *The Lancet.* 2005;366(9482):321-31.
18. Jonsson R, Brun JG. Sjögren's Syndrome. *ELS.* 2010.

19. Melissaropoulos K, Bogdanos D, Dimitroulas T, Sakkas LI, Kitas GD, Daoussis D. Primary Sjögren's Syndrome and Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):447-54.
20. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(10):931-9.
21. Rojas-Alcayaga G, Herrera A, Espinoza I, Rios-Eraza M, Aguilar J, Leiva L, et al. Illness Experience and Quality of Life in Sjögren Syndrome Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10969.
22. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *CMAJ*. 2014;186(15):E579-86.
23. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:247-55.
24. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med*. 2020;9(7):2299.
25. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(5):A305-10.
26. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci*. 2005;113(2):101-13.
27. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983-9.
28. Bolstad AI, Skarstein K. Epidemiology of Sjögren's Syndrome-from an Oral Perspective. *Curr Oral Health Rep*. 2016;3(4):328-36.
29. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):189-220.
30. Botsios C, Furlan A, Ostuni P, Sfriso P, Andretta M, Ometto F, et al. Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):171-4.
31. Haugen AJ, Peen E, Hultén B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(1):30-4.
32. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:98.
33. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1069-76.
34. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial Risk of Sjögren's Syndrome and Co-aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families: A Nationwide Population Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1904-12.

35. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev.* 2012;11(4):281-7.
36. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett.* 2011;141(1):1-9.
37. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest.* 2002;109:1625-33.
38. Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, Kobayashi M, Miyazaki K, Hayashi Y. Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. *Am J Pathol.* 2003;163(4):1481-90.
39. Konttinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, et al. Sex steroids in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):49-56.
40. Pflugfelder SC, Crouse CA, Monroy D, Yen M, Rowe M, Atherton SS. Epstein–Barr virus and the lacrimal gland pathology of Sjögren's syndrome. *Am J Pathol.* 1993;143:49-64.
41. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554-8.
42. Georges-Gobinet A, Moynet D, Hajjar C, Sainte-Foie S, Savin J, Guillemain B. HTLV-I associated sicca syndrome in Guadeloupe: lack of relation with a peculiar encoding sequence of surface envelope glycoprotein. *Virus Genes.* 1998;16:195-8.
43. Beby-Defaux A, Frugier F, Bourgoin A, Moynet D, Hajjar C, Sainte-Foie S, et al. Nucleotide sequence analysis of human T-cell lymphotropic virus type I pX and LTR regions from patients with sicca syndrome. *J Med Virol.* 1999;59:245-55.
44. Björk A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med.* 2020;287(5):475-92.
45. Karaïskos D, Mavragani CP, Makaroni S, Zinzaras E, Voulgarelis M, Rabavilas A, et al. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjögren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):40-6.
46. Olsson P, Bodewes ILA, Nilsson AM, Turesson C, Jacobsson LTH, Theander E, et al. Associations of cigarette smoking with disease phenotype and type I interferon expression in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2019;39(9):1575-84.
47. Karabulut G, Kitapcioglu G, Inal V, Kalfa M, Yargucu F, Keser G, et al. Cigarette smoking in primary Sjögren's syndrome: positive association only with ANA positivity. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):602-7.
48. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(5):757-64.
49. Stone DU, Fife D, Brown M, Earley KE, Radfar L, Kaufman CE, et al. Effect of Tobacco Smoking on The Clinical, Histopathological, and Serological Manifestations of Sjögren's Syndrome. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170249.

50. Konttinen Y, Kasna-Ronkainen L. Sjögren's syndrome: viewpoint on pathogenesis. *Scand J Rheumatol.* 2002;116:15-22.
51. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Aust Dent J.* 2010;55 Suppl 1:39-47.
52. Colafrancesco S, Barbati C, Priori R, Putro E, Giardina F, Gattamelata A, et al. Maladaptive Autophagy in the Pathogenesis of Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(4):654-64.
53. Zeher M, Adany R, Nagy G, Gomez R, Szegedi G. Macrophage containing factor XIII subunit a in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1991;1: 261-5.
54. Liao R, Yang HT, Li H, Liu LX, Li K, Li JJ, et al. Recent Advances of Salivary Gland Biopsy in Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:792593.
55. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(8):2770-5.
56. Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI. Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1534-44.
57. Fox R, Stern M. Sjögren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. *Scand J Rheumatol.* 2002;S116:3-13.
58. Kassan S, Moutsopoulos H. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164:1275-84.
59. Verstappen GM, Kroese FGM, Bootsma H. T cells in primary Sjögren's syndrome: targets for early intervention. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(7):3088-98.
60. Luo D, Chen Y, Zhou N, Li T, Wang H. Blockade of Th17 response by IL-38 in primary Sjögren's syndrome. *Mol Immunol.* 2020;127:107-11.
61. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):796-803.
62. Loureiro-Amigo J, Franco-Jarava C, Perurena-Prieto J, Palacio C, Martínez-Valle F, Soláns-Laqué R. Serum CXCL13, BAFF, IL-21 and IL-22 levels are related to disease activity and lymphocyte profile in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 133(6):131-9.
63. He J, Jiang J, Baumgart K. Candidate autoantibodies for primary Sjögren's syndrome: where are they now? *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(12):2387-94.
64. Hammi A, Al-Hashimi I, Nunn M, Zipp M. Assessment of SS-A and SS-B in parotid saliva of patients with Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:198-203.
65. Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B. Usefulness of rheumatoid factor as an immunological and prognostic marker in PSS patients. *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):1301-7.

66. Pedersen AM, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: oral aspects on pathogenesis, diagnostic criteria, clinical features and approaches for therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(9):1415-36.
67. Serrano J, López-Pintor RM, Ramírez L, Fernández-Castro M, Sanz M, Melchor S, et al. Risk factors related to oral candidiasis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(5):e700-5.
68. Soto-Rojas AE, Kraus A. The Oral Side of Sjögren Syndrome. Diagnosis and Treatment. A Review. *Arch Med Res.* 2002;33(2):95-106.
69. Aga OO, Bolstad AI, Lie SA, Svanes Fevang BT. Periodontitis in patients with primary Sjögren's syndrome: A nation-wide register study. *Eur J Oral Sci.* 2023;131(5-6):e12950.
70. Lugonja B, Yeo L, Milward MR, Smith D, Dietrich T, Chapple IL, et al. Periodontitis prevalence and serum antibody reactivity to periodontal bacteria in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Clin Periodontol.* 2016;43(1):26-33.
71. Pego-Reigosa JM, Restrepo Vélez J, Baldini C, Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í. Comorbidities (excluding lymphoma) in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2075-84.
72. Choi BY, Oh HJ, Lee YJ, Song YW. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:S913.
73. Gau SY, Leong PY, Lin CL, Tsou HK, Wei JC. Higher Risk for Sjögren's Syndrome in Patients With Fibromyalgia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Immunol.* 2021;12:640618.
74. Lin W, Xin Z, Ning X, Li Y, Ren X, Su Y, et al. Clinical features and risk factors of Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):4081-7.
75. Girón-Pillado M, Cruz-Bautista I, Saavedra-González V, Atisha-Fregoso Y, Barraza G, Aguilar-Salinas CA, et al. Autoimmune Thyroid Disease in Primary Sjögren's Syndrome: Real-life Screening Practice and Clinical Outcomes. *Curr Rheumatol Rev.* 2022;18(3):272-7.
76. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1159-61.
77. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC, Stevens KI. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther.* 2021;8(1):63-80.
78. Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Loaiza DM, Polo M, Echeverri A, Tobón GJ. Neurological Involvement as the Initial Manifestation in Primary Sjögren's Syndrome - A Case Report. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(3):254-8.
79. Ozasa K, Noma N, Nakata J, Imamura Y. Unilateral Trigeminal Sensory Neuropathy with Sjögren's Syndrome with Liver and Renal Impairment. *Neurol Int.* 2021;13(3):464-8.
80. Goulabchand R, Castille E, Navucet S, Etchecopar-Etchart D, Matos A, Maria A, et al. The interplay between cognition, depression, anxiety, and sleep in primary Sjögren's syndrome patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):13176.
81. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):190-7.

82. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2015;168(3):317-27.
83. Manfrè V, Giovannini I, Zandonella Callegher S, Lorenzon M, Pegolo E, Tel A, et al. Ultrasound and Bioptic Investigation of Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Med.* 2021;10(6):1171.
84. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.
85. Gordon AJ, Patel A, Zhou F, Liu C, Saxena A, Rackoff P, et al. Minor Salivary Gland Biopsy in Diagnosis of Sjögren's Syndrome. *OTO Open.* 2022;6(3):2473974X221116107.
86. Liao R, Yang HT, Li H, Liu LX, Li K, Li JJ, et al. Recent Advances of Salivary Gland Biopsy in Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:792593.
87. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(2):119-32.
88. Efthimiou P. *Absolute Rheumatology Review.* 1st ed. Springer; 2020:228-36.
89. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015;1(1):e000022.
90. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):968-72.
91. Wratten S, Abetz-Webb L, Arenson E, Griffiths P, Bowman S, Hueber W, et al. Development and testing of an alternative responder definition for EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI). *RMD Open.* 2023;9(1):e002721.
92. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjogren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(5):273-92.
93. Gao M, Zhao L, Liang R, Zhu Q, Zhao Q, Kong X. Evaluation of the Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops (II) in the Treatment of Dry Eye Associated with Primary Sjögren's Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31(8):1662-8.
94. Ahn H, Ji YW, Jun I, Kim TI, Lee HK, Seo KY. Comparison of Treatment Modalities for Dry Eye in Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Med.* 2022;11(2):463.
95. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Arch Intern Med.* 1999;159(2):174-81.
96. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(3):249-58.
97. Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, Dörner T. Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2066-74.

98. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(5):555-8.
99. Andréu Sánchez JL, Fernández Castro M, Del Campo Fontecha PD, Corominas H, Narváez García FJ, Gómez de Salazar JR, et al. SER recommendations on the use of biological drugs in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(6):315-26.
100. Mariette X, Barone F, Baldini C, Bootsma H, Clark KL, De Vita S, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2022;7(23):e163030.
101. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):526-31.
102. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):645-9.
103. Rejeski WJ, Mihalko SL. Physical activity and quality of life in older adults. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56A(Special Issue II):23-35.
104. Kuyken W, Group TW. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403-9.
105. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis*. 1987;40(6):593-600.
106. Bueno-Sánchez L, Alhambra-Borrás T, Gallego-Valadés A, Garcés-Ferrer J. Psychosocial Impact of Infertility Diagnosis and Conformity to Gender Norms on the Quality of Life of Infertile Spanish Couples. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(2):158.
107. Borghi L, Menichetti J, Vegni E. Editorial: Patient-Centered Infertility Care: Current Research and Future Perspectives on Psychosocial, Relational, and Communication Aspects. *Front Psychol*. 2021;12:712485.
108. Čanković S, Nikolić E, Čanković D, Radić I, Harhaji S. Quality of Life - Theoretical Approach. *J Health Care*. 2011;40(5):1-6.
109. Lackner A, Stradner MH, Hermann J, Unger J, Stamm T, Graninger WB, et al. Assessing health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome-The PSS-QoL. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):105-10.
110. Nolan RP, Sharpe MJ. A process-based approach to health-related quality of life as a "way of living". *Qual Life Res*. 2023;32(9):2425-34.
111. Wiedemann F, Porzsolt F. Measuring Health-Related Quality of Life in Randomised Controlled Trials: Expected and Reported Results Do Not Match. *Pragmat Obs Res*. 2022;13:9-16.
112. Jacobs JE. Quality of life: what does it mean for general practice? *Br J Gen Pract*. 2009;59(568):807-8.
113. Churruca K, Pomare C, Ellis LA, Long JC, Henderson SB, Murphy LED, et al. Patient-reported outcome measures (PROMs): A review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. *Health Expect*. 2021;24(4):1015-24.

114. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(1):13-35.
115. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000;25(24):3130-9.
116. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(2):127-37.
117. Wisløff T, Hagen G, Hamidi V, Movik E, Klemp M, Olsen JA. Estimating QALY gains in applied studies: a review of cost-utility analyses published in 2010. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(4):367-75.
118. Seow LSE, Tan THG, Abidin E, Chong SA, Subramaniam M. Comparing disease-specific and generic quality of life measures in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2019;273:387-93.
119. Paulson DR, Pattanaik S, Chanthavisouk P, John MT. Including the patient's oral health perspective in evidence-based decision-making. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(8):959-66.
120. John MT. Health outcomes reported by dental patients. *J Evid Based Dent Pract*. 2018;18(4):332-5.
121. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dent Health*. 1988;5:3-18.
122. Riva F, Seoane M, Reichenheim ME, Tsakos G, Celeste RK. Adult oral health-related quality of life instruments: A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2022;50(5):333-8.
123. Campos LA, Peltomäki T, Marôco J, Campos JADB. Use of Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) in Different Contexts. What Is Being Measured? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):13412.
124. John MT, Feuerstahler L, Waller N, Baba K, Larsson P, Celebić A, et al. Confirmatory factor analysis of the Oral Health Impact Profile. *J Oral Rehabil*. 2014;41(9):644-52.
125. John MT, Omara M, Su N, List T, Sekulic S, Häggman-Henrikson B, et al. RECOMMENDATIONS FOR USE AND SCORING OF ORAL HEALTH IMPACT PROFILE VERSIONS. *J Evid Based Dent Pract*. 2022;22(1):101619.
126. Su N, van Wijk A, Visscher CM. Psychosocial oral health-related quality of life impact: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2021;48(3):282-92.
127. Stancić I, Sojić LT, Jelenković A. Adaptation of Oral Health Impact Profile (OHIP-14) index for measuring impact of oral health on quality of life in elderly to Serbian language. *Vojnosanit Pregl*. 2009;66(7):511-5.
128. Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health*. 1994;11(1):3-11.
129. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997;25(4):284-90.
130. Naik A, John MT, Kohli N, Self K, Flynn P. Validation of the English-language version of 5-item Oral Health Impact Profile. *J Prosthodont Res*. 2016;60(2):85-91.

131. de Souza RF, Terada AS, Vecchia MP, Regis RR, Zanini AP, Compagnoni MA. Validation of the Brazilian versions of two inventories for measuring oral health-related quality of life of edentulous subjects. *Gerodontology*. 2012;29(2):e88-95.
132. van der Meulen MJ, John MT, Naeije M, Lobbezoo F. Developing abbreviated OHIP versions for use with TMD patients. *J Oral Rehabil*. 2012;39(1):18-27.
133. Wong AH, Cheung CS, McGrath C. Developing a short form of Oral Health Impact Profile (OHIP) for dental aesthetics: OHIP-aesthetic. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2007;35(1):64-72.
134. Özhayat EB, Gotfredsen K. Oral health-related quality of life in patients to be treated with fixed or removable partial dental prostheses. *Acta Odontol Scand*. 2013;71:113-9.
135. Wiklund I. Assessment of patient-reported outcomes in clinical trials: the example of health-related quality of life. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(3):351-63.
136. Tarn J, Lendrem D, McMeekin P, Lendrem C, Hargreaves B, Ng WF. Primary Sjögren's syndrome: Longitudinal real-world, observational data on health-related quality of life. *J Intern Med*. 2022;291(6):849-55.
137. Odani T, Chiorini JA. Targeting primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):70-86.
138. Jaskólska M, Chylińska M, Masiak A, Nowicka-Sauer K, Siemiński M, Ziętkiewicz M, et al. Peripheral neuropathy and health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome: a preliminary report. *Rheumatol Int*. 2020;40(8):1267-74.
139. Fernández-Martínez G, Zamora-Legoff V, Hernández Molina G. Oral health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin*. 2020;16:92-6.
140. Dias LH, Miyamoto ST, Giovelli RA, de Magalhães CIM, Valim V. Pain and fatigue are predictors of quality of life in primary Sjögren's syndrome. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):28.
141. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1077-82.
142. Segal B, Bowman SJ, Fox PC, Vivino FB, Murukutla N, Brodscholl J, et al. Primary Sjögren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:46.
143. Miyamoto ST, Valim V, Fisher BA. Health-related quality of life and costs in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(6):2588-601.
144. Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Aqrabi LA, Rykke M, Hove LH, et al. Oral disorders, saliva secretion, and oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci*. 2017;125(4):265-71.
145. Enger TB, Palm Ø, Garen T, Sandvik L, Jensen JL. Oral distress in primary Sjögren's syndrome: implications for health-related quality of life. *Eur J Oral Sci*. 2011;119(6):474-80.
146. Tsang S, Royse CF, Terkawi AS. Guidelines for developing, translating, and validating a questionnaire in perioperative and pain medicine. *Saudi J Anaesth*. 2017;11(Suppl 1):S80-9.

147. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104.
148. Da Cunha de Sá-Caputo D, Sonza A, Bachur JA, Bernardo-Filho M. Development, validation and reliability of a questionnaire to evaluate the changes on the level of physical exercises and in daily life habits due to COVID-19 pandemic social distancing. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020004.
149. Oktavia R, Irwandi I, Rajibussalim R, Mentari M, Mulia S. Assessing the validity and reliability of questionnaires on the implementation of Indonesian curriculum K-13 in STEM education. *J Phys Conf Ser*. 2018;1088:012014.
150. Bolarinwa OA. Principles and methods of validity and reliability testing of questionnaires used in social and health science researches. *Niger Postgrad Med J*. 2015;22(4):195-201.
151. Streiner DL. Starting at the beginning: An introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess*. 2003;80:99-103.
152. Setia MS. Methodology Series Module 9: Designing Questionnaires and Clinical Record Forms - Part II. *Indian J Dermatol*. 2017;62(3):258-61.
153. Fernández Castro M, López-Pintor RM, Serrano J, Ramírez L, Sanz M, Andreu JL, et al. Protocolised odontological assessment of patients with primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(1):25-31.
154. Roudijk B, Ludwig K, Devlin N. EQ-5D-5L Value Set Summaries. In: Devlin N, Roudijk B, Ludwig K, editors. *Value Sets for EQ-5D-5L: A Compendium, Comparative Review & User Guide [Internet]*. Cham (CH): Springer; 2022. Chapter 4.
155. Lekić M, Daković D, Kovačević V, Čutović T, Ilić I, Ilić M. Testing of the Serbian version of the Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) questionnaire among professional members of the Serbian Armed Forces. *Vojnosanit Pregl*. 2021;78(12):1257-62.
156. Miyamoto ST, Lendrem DW, Ng WF, Hackett KL, Valim V. Managing fatigue in patients with primary Sjögren's syndrome: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:77-88.
157. Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, Benessiano J, Devauchelle-Pensec V, Dieude P, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e59868.
158. Tobón GJ, Saraux A, Gottenberg JE, Quartuccio L, Fabris M, Seror R, et al. Role of Fms-like tyrosine kinase 3 ligand as a potential biologic marker of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3218-27.
159. Vujović S, Desnica J, Mijailović S, Milovanović D. Translation, transcultural adaptation, and validation of the Serbian version of the PSS-QoL questionnaire - a pilot research. *Vojnosanit Pregl*. 2023;80(6):493-9.
160. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health*. 1999;16(1):12-7.

161. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD009603.
162. Hohenberger R, Baumann I, Plinkert PK, Brinster R, Krisam J, Affolter A, et al. Validating the Xerostomia Inventory in a radiation-induced xerostomia population in German language. *Oral Dis.* 2019;25(7):1744-50.
163. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patrierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8-35.
164. Serrano J, Lopez-Pintor RM, Gonzalez-Serrano J, Fernandez-Castro M, Casanas E, Hernandez G. Oral lesions in Sjogren's syndrome: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(4):e391-400.
165. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Sci World J.* 2020;2020:2146160.
166. Dimitrijević B. Klinička parodontologija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2019. Poglavlje 9.
167. Karthik SJ, Anoop S, Kumar RS, Rani MVU. Predictors for Gingival Index in Middle-Aged Asian Indians with Type 2 Diabetes from South India: A Cross-Sectional Observational Study. *Sci World J.* 2018;2018:9081572.
168. Liampas A, Parperis K, Erotocritou MF, Nteveros A, Papadopoulou M, Moschovos C, et al. Primary Sjögren syndrome-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2023;30(1):255-65.
169. Thorlacius GE, Björk A, Wahren-Herlenius M. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(5):288-306.
170. Mæland E, Miyamoto ST, Hammenfors D, Valim V, Jonsson MV. Understanding Fatigue in Sjögren's Syndrome: Outcome Measures, Biomarkers and Possible Interventions. *Front Immunol.* 2021;12:703079.
171. Lyne SA, Downie-Doyle S, Lester SE, Quinlivan A, Toby Coates P, Gordon TP, et al. Primary Sjögren's syndrome in South Australia. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 126(4):57-63.
172. Bentley D, Fisher BA, Barone F, Kolb FA, Attley G. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study on the effects of a cathepsin S inhibitor in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(11):3644-53.
173. Mathews PM, Robinson SA, Gire A, Baer AN, Akpek EK. Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239769.
174. Guan P, Sun C, Chen Z, Chen J, Ran R. Long-term hydroxychloroquine therapy improves the quality of sleep in patients with primary Sjögren's syndrome: a real-world study. *Ann Palliat Med.* 2020;9(4):2203-10.

175. Giuca MR, Miceli M, Carli E, Lardani L, Marchio V, Baldini C. Impact of Sjögren's syndrome on oral health and quality of life: an observational cross-sectional study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(3 Suppl. 1):129-37.
176. Leung KC, McMillan AS, Leung WK, Wong MC, Lau CS, Mok TM. Oral health condition and saliva flow in southern Chinese with Sjögren's syndrome. *Int Dent J*. 2004;54(3):159-65.
177. Błochowiak K, Olewicz-Gawlik A, Polańska A, Nowak-Gabryel M, Kocięcki J, Witmanowski H, et al. Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(1):23-7.
178. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):9-25.
179. Abrol E, González-Pulido C, Praena-Fernández JM, Isenberg DA. A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjogren's syndrome: 25-year experience. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(2):157-64.
180. Demarchi J, Papisidero S, Medina MA, Klajn D, Chaparro Del Moral R, Rillo O, et al. Primary Sjögren's syndrome: Extraglandular manifestations and hydroxychloroquine therapy. *Clin Rheumatol*. 2017;36(11):2455-60.
181. Zazzetti F, Rivero MA, Duarte Noé DE, Gallacher A, Schiel A, Khoury MC, et al. Frequency of systemic manifestations in patients with primary Sjögren's syndrome in Argentina. *Reumatol Clin*. 2010;6(6):299-302.
182. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO Mol Med*. 2020;12(8):e12476.
183. Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ, Schiødt M. Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjögren syndrome. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(3):116-20.
184. Aguiar R, Pei M, Qureshi AR, Lindholm B. Health-related quality of life in peritoneal dialysis patients: A narrative review. *Semin Dial*. 2019;32(5):452-62.
185. Pequeno NPF, Cabral NLA, Marchioni DM, Lima SCVC, Lyra CO. Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):208.
186. Hand C. Measuring health-related quality of life in adults with chronic conditions in primary care settings: Critical review of concepts and 3 tools. *Can Fam Physician*. 2016;62(7):e375-83.
187. Fox PC, Bowman SJ, Segal B, Vivino FB, Murukutla N, Choueiri K, et al. Oral involvement in primary Sjögren syndrome. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(12):1592-601.
188. Stewart CM, Berg KM, Cha S, Reeves WH. Salivary dysfunction and quality of life in Sjögren syndrome: a critical oral-systemic connection. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(3):291-9.
189. Pierce JL, Tanner K, Merrill RM, Miller KL, Kendall KA, Roy N. Swallowing Disorders in Sjögren's Syndrome: Prevalence, Risk Factors, and Effects on Quality of Life. *Dysphagia*. 2016;31(1):49-59.

190. Tanner K, Pierce JL, Merrill RM, Miller KL, Kendall KA, Roy N. The Quality of Life Burden Associated With Voice Disorders in Sjögren's Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(9):721-7.
191. McMillan AS, Leung KC, Leung WK, Wong MC, Lau CS, Mok TM. Impact of Sjögren's syndrome on oral health-related quality of life in southern Chinese. *J Oral Rehabil*. 2004;31(7):653-9.
192. Liu Z, Dong Z, Liang X, Liu J, Xuan L, Wang J, et al. Health-related quality of life and psychological status of women with primary Sjögren's syndrome: A cross-sectional study of 304 Chinese patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e9208.
193. Lendrem D, Mitchell S, McMeekin P, Bowman S, Price E, Pease CT, et al. Health-related utility values of patients with primary Sjögren's syndrome and its predictors. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1362-8.
194. Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, López J, et al. Usefulness of implementing the OHIP-14 questionnaire to assess the impact of xerostomia and hyposalivation on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2022;51(9):810-7.
195. Schmalz G, Patschan S, Patschan D, Ziebolz D. Oral-health-related quality of life in adult patients with rheumatic diseases-a systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(4):1172.
196. Šijan Gobeljić M, Milić V, Pejnović N, Damjanov N. Chemosensory dysfunction, Oral disorders and Oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome: comparative cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):187.
197. Azuma N, Katada Y, Yoshikawa T, Yokoyama Y, Nishioka A, Sekiguchi M, et al. Evaluation of changes in oral health-related quality of life over time in patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):669-77.
198. Amaral J, Sanches C, Marques D, Vaz Patto J, Barcelos F, Mata A. Validation of Oral Health Impact Profile-14 and its association with Hyposalivation in a Sjögren Syndrome Portuguese Population. *Acta Reumatol Port*. 2018;43(2):137-45.
199. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, Brignardello-Petersen R, Tomlinson G, Mohamedali H, et al. Quality of life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(4):262-71.
200. Bae SC, Gun SC, Mok CC, Khandker R, Nab HW, Koenig AS, et al. Improved health outcomes with etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:13.
201. Butt Z, Lai JS, Rao D, Heinemann AW, Bill A, Cella D. Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) scale. *J Psychosom Res*. 2013;74(1):64-8.
202. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):936-9.

203. Goligher EC, Pouchot J, Brant R, Kherani RB, Avina-Zubieta JA, Lacaille D, et al. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35(4):635-42.
204. Hagell P, Rosblom T, Palhagen S. A Swedish version of the 16-item Parkinson fatigue scale (PFS-16). *Acta Neurol Scand*. 2012;125:288-92.
205. Haldorsen K, Bjelland I, Bolstad AI, Jonsson R, Brun JG. A five-year prospective study of fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R167.
206. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, et al. Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe. *Respir Med*. 2011;105(1):57-66.
207. Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, Rubin DT, Wu EQ, Yu AP, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3132-41.
208. Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexamethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest*. 2008;133(5):1189-95.
209. Ayar K, Kasapoğlu Aksoy M, Dilara Hattatoğlu T, Yeşil B. Depression is the most significant independent predictor of fatigue in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arch Rheumatol*. 2022;38(3):375-86.
210. Koh JH, Kwok SK, Lee J, Son CN, Kim JM, Kim HO, et al. Pain, xerostomia, and younger age are major determinants of fatigue in Korean patients with primary Sjögren's syndrome: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(1):49-55.
211. Hackett KL, Davies K, Tarn J, Bragg R, Hargreaves B, Miyamoto S, et al. Pain and depression are associated with both physical and mental fatigue independently of comorbidities and medications in primary Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2019;5(1):e000885.
212. Milic V, Colic J, Cirkovic A, Stanojlovic S, Damjanov N. Disease activity and damage in patients with primary Sjogren's syndrome: Prognostic value of salivary gland ultrasonography. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226498.
213. Lendrem D, Mitchell S, McMeekin P, Gompels L, Hackett K, Bowman S, et al. Do the EULAR Sjögren's syndrome outcome measures correlate with health status in primary Sjögren's syndrome? *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):655-9.
214. Glavina A, Božić I, Parat K, Perković D, Biočina-Lukenda D, Martinović Kaliterna D, et al. The Croatian Primary Sjögren's Disease Oral Health Study: Oral Status and Oral Health-Related Quality of Life. *J Clin Med*. 2023;12(14):4804.
215. Lee J, Koh JH, Kwok SK, Park SH. The EULAR Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index is an independent determinant of health-related utility values of Korean patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4):663-7.

216. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, et al. Severe Health-Related Quality of Life Impairment in Active Primary Sjögren's Syndrome and Patient-Reported Outcomes: Data From a Large Therapeutic Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):528-35.
217. Başakçı Çalık B, Gür Kabul E, Keskin A, Bozcuk S, Şenol H, Çobankara V. Translation and validation of a Turkish version of the Xerostomia Inventory XI in patients with primary Sjögren's syndrome. *Turk J Med Sci*. 2021;51(5):2477-84.
218. Lee J, Koh JH, Kwok SK, Park SH. Translation and Validation of a Korean Version of the Xerostomia Inventory in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J Korean Med Sci*. 2016;31(5):724-8.
219. Assy Z, Thomson WM, Brand HS, Cha S, Susam MM, Weisman GA, et al. The minimally important difference for the Xerostomia Inventory among Sjögren's disease patients. *Oral Dis*. 2023.
220. Fedele S, Al-Hamad A, Mercadante V, Porter S, Isenberg D, Poveda-Gallego A, et al. Long-term effectiveness of a novel intra-oral electro-stimulator for the treatment of dry mouth in patients with Sjogren's syndrome: A randomised sham-controlled feasibility study (LEONIDAS-1). *J Oral Pathol Med*. 2023;52(7):619-27.
221. Leung KC, McMillan AS, Wong MC, Leung WK, Mok MY, Lau CS. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):429-36.
222. Billings M, Dye BA, Iafolla T, Baer AN, Grisius M, Alevizos I. Significance and Implications of Patient-reported Xerostomia in Sjögren's Syndrome: Findings From the National Institutes of Health Cohort. *EBioMedicine*. 2016;12:270-9.
223. de Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol*. 1997;36(8):878-83.
224. Doward L. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):20-6.
225. Grootsholten C, Ligtenberg G, Derksen RH, Schreurs KM, de Glas-Vos JW, Hagen EC. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: development and validation of a lupus specific symptom checklist. *Qual Life Res*. 2003;12(6):635-44.
226. Uchida H, Ovitt CE. Novel impacts of saliva with regard to oral health. *J Prosthet Dent*. 2022;127(3):383-91.
227. Ergun S, Cekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Külekçi G, Tanyeri H, et al. Oral status and Candida colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(2):e310-5.
228. Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, Casañas E, et al. Oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1):e137-43.

229. Xin W, Leung KCM, Lo ECM, Mok MY, Leung MH. Sicca Symptoms, Oral Health Conditions, Salivary Flow and Oral Candida in Sjögren's Syndrome Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3625.
230. Wu SY, Wu CY, Chen MH, Huang HY, Chen YH, Tsao YP, et al. Periodontal conditions in patients with Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *J Dent Sci*. 2021;16(4):1222-32.
231. de Goés Soares L, Rocha RL, Bagordakis E, Galvão EL, Douglas-de-Oliveira DW, Falci SGM. Relationship between sjögren syndrome and periodontal status: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(3):223-31.
232. Martins VAO, Floriano TF, Leon EP, Villamarín LEB, Deveza GBH, Aikawa NE, et al. Primary dental care treatment in primary Sjögren's syndrome: a possible role in improving salivary flow rate. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(12):2258-67.
233. Molania T, Salehi M, Ehsani H, Moosazadeh M, Niksolat F, Rezaei A, et al. Comparison of periodontal indices, DMFT, xerostomia, hyposalivation and oral health-related quality of life in Sjögren's syndrome patients versus healthy individuals: A case-control study. *Dent Med Probl*. 2023;60(1):99-107.
234. Boutsis EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Dental and periodontal status of Sjögren's syndrome. *J Clin Periodontol*. 2000;27(4):231-5.
235. Chuang CJ, Hsu CW, Lu MC, Koo M. Increased risk of developing dental diseases in patients with primary Sjögren's syndrome - A secondary cohort analysis of population-based claims data. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239442.
236. Cartee DL, Maker S, Dalonges D, Manski MC. Sjögren's Syndrome: Oral Manifestations and Treatment, a Dental Perspective. *J Dent Hyg*. 2015;89(6):365-71.
237. López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Oral involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. Multidisciplinary care by dentists and rheumatologists. *Reumatol Clin*. 2015;11(6):387-94.
238. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA Jr, Walsh BT, et al. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(4):169-77.
239. Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, Li KJ, Lu MC, Yu CL. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan--a double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(10):796-803.
240. Johansson G, Andersson G, Edwardsson S, Björn AL, Manthorpe R, Attström R. Effects of mouthrinses with linseed extract Salinum without/with chlorhexidine on oral conditions in patients with Sjögren's syndrome. A double-blind crossover investigation. *Gerodontology*. 2001;18(2):87-94.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Др стом. Сања Вујовић Ристић рођена је 29.12.1994. године у Крагујевцу. Завршила је Основну школу „Светозар Марковић“ и Прву крагујевачку гимназију (друштвено - језички смер) као носилац дипломе „Вук Караџић“.

Интегрисане академске студије стоматологије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2013/2014. године где је и дипломирала 05.07.2018. године као студент генерације. Студије је завршила са просечном оценом 9,79 и стекла звање доктора стоматологије. Након завршених студија обавила је обавезан приправнички стаж и положила стручни испит 24.04.2019. године.

Током похађања основних студија била је вишеструки добитник стипендије коју додељује Министарство просвете, науке и технолошког развоја а на петој години лауреат Доситеје - стипендије којом Министарство омладине и спорта награђује најбоље студенте завршних година основних студија. Додељена јој је годишња награда Српског лекарског друштва за најбоље дипломираног студента стоматологије Универзитета у Крагујевцу за 2018. годину.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2018/2019. године. Тренутно похађа трећу годину специјалистичких студија из стоматолошке гране Пародонтологија и орална медицина.

Од априла 2019. 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.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

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

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 02.04.2024. године,


потпис аутора

Образац 2

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

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

истоветне.

У Крагујевцу, 02.04.2024. године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Сања Вујовић Ристић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

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

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²**

У Крагујевцу, 02.04.2024. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>