

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Bojana M. Bukurov

**PROCENA KVALITETA ŽIVOTA OSOBA SA
HRONIČNIM AKTIVNIM ZAPALJENJEM
SREDNJEG UVA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Bojana M. Bukurov

**QUALITY OF LIFE ASSESMENT IN
PERSONS WITH CHRONIC ACTIVE OTITIS
MEDIA**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018.

Podaci o mentoru i komisiji

Mentor:

Prof. dr Nenad Arsović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, redovni profesor Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komisija:

1. Prof. dr Snežana Ješić – predsednik, otorinolaringolog, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Mile Štrbac, član, otorinolaringolog, subspecijalista audiologije, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vesna Šuljagić, član, redovni profesor, epidemiolog, Vojno Medicinska Akademija

Datum odbrane:

Ova doktorska disertacija je urađena na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije. Želim da se zahvalim svim otopirurzima Klinike čiji su pacijenti uključeni u ovo istraživanje.

Posebnu zahvalnost dugujem Odseku za audiologiju i vestibulologiju i dipl. defektolozima g-đi Slađani Nikolić i g-đi Biljani Radulović na nesebičnoj pomoći pri prikupljanju upitnika i pri proceni stanja sluha ispitivanih pacijenata.

Takođe, želim da se zahvalim mentoru, prof. dr Nenadu Arsoviću i komentoru, prof. dr Sandri Šipetić Grujičić, na razumevanju, podršci i pomoći tokom izrade ove disertacije.

Najveću zahvalnost dugujem prof. dr Marku Haggardu, sa Univerziteta Cambridge, u Ujedinjenom Kraljevstvu, za sve sugestije i savete pri donošenju ključnih metodoloških odluka za dizajniranje ovog istraživanja i statističku obradu podataka.

Rezime

Procena kvaliteta života kod osoba sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva

Uvod. U poslednjih dvadesetak godina, publikovan je ogroman broj radova koji se bave razvojem, validacijom i upotrebom specifičnih upitnika kratke forme, u cilju procene kvaliteta života pacijenata sa određenom vrstom oboljenja.

Ciljevi. Naš cilj je bio da specifičan upitnik za procenu kvaliteta života pacijenata sa aktivnim hroničnim zapaljenjem srednjeg uva prevedemo, kulturološki adaptiramo na srpski jezik i validiramo, kao i da izvršimo procenu kvaliteta života tih pacijenata pre i posle izvedene hirurške intervencije na obolelom uvu. U istraživanju je korišćen opšti i specifični upitnik i identifikovani su prediktori kvaliteta života ovih pacijenata.

Materijal i metode. U okviru ove panel studije bilo je uključeno 246 pacijenata sa dijagnozom hroničnog zapaljenja srednjeg uva. Dijagnoza bolesti je postavljena na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije, u periodu od oktobra 2014. do novembra 2015. godine. Svi pacijenti su tokom prve posete specijalisti popunili dva upitnika, generički upitnik za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem i specifični upitnik o hroničnom zapaljenju uva. Od 246 ispitanika, 203 je dobilo preporuku za hirurško lečenje, a 167 je operisano i praćeno 12 meseci nakon operacije. Ispitanici su upitnike ponovo popunjavali nakon 6 i 12 meseci od izvedene operacije. Podaci su statistički analizirani metodama deskriptivne i inferencijalne statistike, a za statistički značajnu razliku je uzimana vrednost od 0,05. Za pronađenu statistički značajnu razliku, određivali smo i veličinu efekta za varijable od značaja.

Rezultati. Validacija upitnika je sprovedena na 60 pacijenta sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva i na 60 zdravih dobrovoljaca. Kronbah alfa koeficijent, konvencionalni indeks konzistencije, iznosio je 0,821, dok je pri ponovljenom merenju nakon 4 nedelje bio neznatno viši, iznoseći 0,840. Što se tiče test-retest pouzdanosti, dobijena vrednost intraklasnog korelacionog koeficijenta između obe posete je iznosila 0,985 (95% interval poverenja: 0,975 do 0,991). Na 167 operisanih pacijenata dobijena je visoko statistički značajna razlika u poboljšanju sluha nakon izvedene operacije. Takođe, dobijeno je visoko statistički značajno smanjenje u ukupnom skor u specifičnog upitnika

posle hirurške intervencije, kao i u svakom od njegova tri subskora. Operacija na obolelom uvu visoko statistički značajno poboljšava kvalitet života ovih pacijenata. Što se tiče poboljšanja kvaliteta života merenog na opštem generičkom upitniku, dobijeno statistički značajno povećanje skora na upitniku nakon operacije bilo je izraženije u fizičkoj komponenti skora nego u mentalnoj. Efekt je očekivano bio viši za specifične skorove (simptomi uva i prijavljeni problemi sa sluhom), dok je semigenerička komponenta upitnika pokazala umeren efekat poboljšanja. Što se tiče prediktora za uspešnost hirurške intervencije, najznačajniji su bili vrednost koštano-vazdušne pukotine izmerene na audiometriji i tip učinjene operacije.

Zaključak. Korišćeni specifični upitnik o proceni kvaliteta života osoba sa aktivnim zapaljenjem srednjeg uva je validan, pouzdan i od velike koristi, kako za predlaganje operativnog lečenja kod ovih pacijenata, tako i za dobijanje podataka o veličinama efekata lečenja na pojedinačne subskorove (simptomi hroničnog otitisa, sluh i restrikcije u dnevnim aktivnostima). Neophodna su buduća istraživanja u kojima će se ovaj upitnik koristiti, omogućujući lakše poređenje podataka među pacijentima sa različitim stepenima težine zapaljenja srednjeg uva, kao i među različitim centrima na međunarodnom nivou.

Ključne reči: kvalitet života povezan sa zdravljem, hronično zapaljenje srednjeg uva, COMQ-12, SF-36

Naučna oblast: medicina

Uža oblast: epidemiologija

Summary

Quality of life assessment in persons with chronic active otitis media

Background. In the past 20 years, a large number of publications were dedicated to development, validation and use of short-form specific questionnaires in assessment of quality of life of the patients with particular diseases.

Aims. Our primary goal was to contribute to this trend, by choosing a questionnaire that is in its early phase of development, translating and adapting it into Serbian language, and using it for assessment of quality of life improvement in patients with chronic otitis media after surgical intervention on the affected ear.

Material and methods. This study included 246 patients diagnosed with chronic otitis media at the Clinic for Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery of the Clinical Centre of Serbia from October 2014 to November 2015. All patients filled two questionnaires during their first visit, one specific and one generic used to assess general health-related quality of life. Surgical treatment has been recommended to 203 patients, out of whom 167 underwent surgery during the following year. Patients completed questionnaires again, 6 and 12 months after the surgery. Statistical analysis included descriptive and analytical statistical methods, and the value of 0.05 was considered as statistically significant. Effect size in standard deviations was reported for all statistically significant results.

Results. The specific questionnaire was validated on 60 patients with chronic otitis media and 60 healthy volunteers. Cronbach alpha coefficient, the conventional index of consistency, was 0.821, while on repeated measurement after 4 weeks, was slightly higher – 0.840. In assessment of test-retest reliability, the value of interclass correlation coefficient between two visits was 0.985 (95% confidence interval: 0.975 to 0.991). There was a significant improvement in the area of ear symptoms and in hearing level on 167 operated patients. Furthermore, there was highly significant improvement in quality of life, represented by lower postoperative scores, both overall and for each of subscores of the specific questionnaire. For overall health-related quality of life, significant improvement was found both in physical and mental score of the questionnaire. As expected, effect sizes were bigger for specific scores than for

semigeneric one. For prediction of benefit and success of surgical intervention, the most important parameters were air-bone gap and type of surgical operation performed.

Conclusion. The questionnaire used in this study showed good validity and replicability. It was valuable both for providing recommendation for surgery and for collecting data for assessment quality of life improvement after surgery in all domains of the questionnaire (ear symptoms, reported hearing, and activity restriction). We hope that this questionnaire will be used in future studies enabling comparison of data among patients in different stages of the disease and different international centers.

Key words: Health related quality of life, chronic otitis media, COMQ-12, SF-36

Scientific field: Medicine

Specialized scientific field: Epidemiology

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Kvalitet života	1
1.1.1. Definicije	2
1.1.2. Instrumenti merenja	2
1.2. Hronično zapaljenje srednjeg uva.....	4
1.2.1. Definicija	4
1.2.2. Epidemiologija	4
1.2.3. Patofiziološka osnova oboljenja	5
1.2.4. Klasifikacija hroničnog zapaljenja srednjeg uva	6
1.2.5. Potencijalne komplikacije hroničnog zapaljenja srednjeg uva.....	8
1.2.6. Klinička slika (određivanje težine i stepena aktivnosti oboljenja)	10
1.2.7. Metode procene sluha kod hroničnog zapaljenja srednjeg uva	11
1.2.8. Osnovi lečenja hroničnog zapaljenja uva	12
1.2.9. Klinički parametri procene uspeha lečenja.....	13
1.3. Kvalitet života pacijenta sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva.....	15
2. CILJEVI RADA	18
3. MATERIJAL I METODE	19
3.1. Ispitanici	19
3.1.1. Podela u odnosu na aktivnost i tip hroničnog zapaljenja srednjeg uva	19
3.2. Instrumenti merenja	21
3.2.1. Opšti upitnik	21
3.2.2. SF-36	21
3.2.3. COMQ-12.....	23
3.2.4. Validacija COMQ-12	23
3.3. Statistička analiza podataka	24
3.4. Etički obziri	28
4. REZULTATI	29
4.1. Validacija specifičnog COMQ-12 upitnika	29
4.1.1. Prihvatljivost.....	29
4.1.2. Preliminarni deskriptivni parametri i diskriminatorsna validnost.....	30
4.1.3. Interna konzistentnost i test-retest pouzdanost.....	32

4.1.4.	Eksplanatorna faktorska analiza i bodovanje pitanja	32
4.1.5.	Sveobuhvatni prikaz validnosti konstrukta uključujući i konfirmatornu faktorsku analizu i „model puta” (eng. <i>path model</i>).....	37
4.1.6.	Pouzdanost sa osnovnom komponentom i faktorsko skaliranje.....	40
4.1.7.	Validnost sadržaja i konstrukta.....	41
4.2.	Procena stabilnosti faktorskog rešenja specifičnog COMQ-12 upitnika i eksplanatorna faktorska analiza opšteg SF-36 upitnika	43
4.2.1.	Eksplanatorna i konfirmatorna faktorska analiza kao potvrda validnosti konstrukta COMQ-12 upitnika.....	43
4.2.2.	Eksplanatorna i konfirmatorna faktorska analiza radi najboljeg skorovanja i najtačnije upotrebe SF-36 upitnika.....	49
4.3.	Ispitivanje kvaliteta života pacijenta sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva uz pomoć COMQ-12 i SF-36 pre i posle hirurškog lečenja	53
4.3.1.	Osnovne demografske i kliničke karakteristike od značaja kod pacijenata sa dijagnozom COM	53
4.3.2.	Efekti sprovedene operacije i osetljivost COMQ-12 upitnika na promenu, odnosno njegova senzitivnost.....	58
4.3.3.	Efekat sprovedene operacije na poboljšanje sluha kod pacijenata	65
4.3.4.	Efekat sprovedene operacije na promenu u opštem QoL pacijenata merena SF-36 upitnikom.....	67
4.3.5.	Prediktori od značaja za operativno lečenje, njegov ishod, kao i za pojavljivanje na kontrolnim pregledima.....	70
5.	DISKUSIJA.....	76
6.	ZAKLJUČCI.....	97
7.	REFERENCE	100

1. UVOD

1.1. Kvalitet života

Kvalitet života (eng. *Quality of Life*, QoL) je prvi put definisan 1948. godine od strane Svetske zdravstvene organizacije kao „stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti” (1). Od tada je u više navrata pokušano definisanje pojma „zdravlja” i pojma „kvaliteta života”, često ih dovodeći u vezu i naglašavajući u drugom navedenom pojmu komponente sreće i zadovoljstva sopstvenim životom. Jasno je da QoL za svaku osobu znači nešto drugo i da to značenje umnogome zavisi od oblasti u kojoj se primenjuje. U medicini nas retko interesuje opšti, odnosno ukupni QoL i više se fokusiramo na evaluaciju onih aspekata koji su pogođeni bolešću ili njenim lečenjem. Da bi se napravila razlika između kvaliteta života u opštem smislu i onog za potrebe kliničke medicine i istraživanja, često se u literaturi koristi termin *kvalitet života povezan sa zdravljem* (eng. *Health-Related QoL*, HRQoL). Mora se naglasiti da razlika između ova dva pojma u literaturi nije najčešće jasna i da se neretko oni koriste kao identični termini, što oni svakako nisu (2). Iz kliničke perspektive, neophodna nam je kritička i sistematična procena svih pacijentovih simptoma da bismo procenili ozbiljnost i težinu bolesti, doneli odluku o adekvatnom lečenju i da bi na pravi način mogli da ocenimo efekte tog lečenja, kako hirurškog tako i nehirurškog (3).

Merni instrumenti koji se koriste u istraživanjima HRQoL nam omogućavaju da dobijemo stvarne, ponovljive rezultate i da na pravi način procenimo potrebu za lečenjem pacijenata, kao i sve efekte tog lečenja (4). Poslednjih godina, sve više autora naglašava veliki nedostatak povratnih informacija o ishodima lečenja, a takvi podaci bi mogli biti od koristi u obezbeđivanju visokog kvaliteta medicinskih usluga, kao i u analizama odnosa troškova i koristi (eng. *cost-benefit analysis*) u cilju što boljeg korišćenja zdravstvenih resursa.

1.1.1. Definicije

Iako se HRQoL nalazi u žiži interesovanja poslednjih 25 godina, možemo slobodno reći da još uvek ne postoji njegova jedinstvena definicija, već se on definiše u zavisnosti od tipa kliničkog istraživanja ili kliničkog problema koji se posmatra. Uopšteno, smatra se da je QoL multidimenzionalni konstrukt i da za njegovu procenu treba da se obuhvate svi domeni od značaja za individuu. Najčešće se navode sledeći domeni: opšte zdravlje, fizičko funkcionisanje, fizički simptomi i intoksiciranost, emocionalno funkcionisanje, kognitivno funkcionisanje, uloga u društvu, socijalno blagostanje i funkcionisanje, seksualno funkcionisanje i egzistencijalni problemi (5). U nedostatku opšte prihvaćene definicije, većina istraživača pokušava da objasni šta za njih u stvari predstavlja HRQoL i formira upitnike koji se fokusiraju na tačno određene aspekte QoL. Tako u najširem smislu, „HRQoL opisuje način na koji bolest individue utiče na njihovo fizičko, socijalno ili emotivno funkcionisanje” (6). Takođe bi trebalo uzeti u obzir lične vrednosti i sklonosti osobe u odnosu na njeno zdravlje (7).

Tokom poslednje dekade, u literaturi se može naći mnoštvo radova koji se bave konstrukcijom i validacijom specijalnih upitnika kratke forme, tzv. *merila ishoda koje prijavljuje pacijent*, (eng. *patient-reported outcome* ili *patient-reported outcome measure*, PRO ili PROM), instrumenata koji služe za procenu pacijentovog zdravstvenog stanja nakon lečenja i njegovog zadovoljstva samim lečenjem (8, 9). Većina ovih originalnih instrumenata je napravljena tako da meri efikasnost lečenja u kontekstu kliničkih istraživanja, ali se poslednjih godina koriste u širem smislu – radi procene ishoda lečenja pacijenata iz njihove sopstvene perspektive.

1.1.2. Instrumenti merenja

Imajući u vidu da se pojedini domeni QoL, odnosno HRQoL, ne mogu direktno izmeriti, za njihovo određivanje koriste se specijalno konstruisani instrumenti – upitnici. Upitnici nam omogućavaju da dobijemo numeričke vrednosti za pojedine aspekte tj. domene QoL koje ispitujuemo i da ih na taj način statistički analiziramo i standardizujemo. Upitnici mogu biti (1) mere korisnosti (eng. *utility*), (2) opšti (generički) i (3) specifični (koji se tiču određenog oboljenja ili stanja). Mere korisnosti

nam omogućavaju procenu ukupnog QoL ili funkcionalnog stanja zdravlja, izmerenog u kontekstu ukupne populacije. One se obično koriste radi analize „troškovi-korist” za različite procedure ili modalitete lečenja. Opšti upitnici se koriste radi procene QoL, kako zdrave populacije, tako i bolesnih osoba i omogućavaju nam poređenje između različitih populacija. Njihova mana je što obično imaju manju senzitivnost i diskriminativnu sposobnost jer ne omogućavaju procenu specifičnih aspekata nekog oboljenja i njihovog uticaja na QoL (10). Postoje mnogi upitnici koji se koriste u ovu svrhu i svaki od njih ima svoje prednosti i mane. Publikovane su i mogućnosti mapiranja za svaki od najčešće korišćenih instrumenata (HUI-3, SF-36 i EQ5-D) koje koriste zdravstveni ekonomiste, ali ovo nije bio najvažniji kriterijum kojim smo se vodili pri odabiru upitnika za naše istraživanje (11-13). Najpoznatiji i najčešće korišćen opšti upitnik je svakako Upitnik o zdravlju kratke forme (eng. *Short Form Health Survey-36*, SF-36) koji je validiran na populaciji zdravih u većini zemalja sveta, tako da su nam dostupne populacione norme za zdravu populaciju, ali i za pacijente sa nekim vrstama oboljenja i stanja, kao na primer kod preživelih nakon lečenja od karcinoma dojke, osteoartritisu kolena, prolongirane imobilizacije itd. (13). U istraživanjima, ovaj upitnik (uz napomenu da postoji i njegova skraćena verzija od 12 pitanja) se češće koristi nego generički upitnici i to u odnosu većem od 2:1 (157 naprema 71) (14).

Što se tiče specifičnih upitnika, njihova primena je zasnovana na proceni uticaja jednog oboljenja ili stanja, ili slične grupe oboljenja i stanja, na domene HRQoL tih pacijenata. Visoko su senzitivni i specifični jer procenjuju tačno određene simptome i probleme koji se javljaju u toku određenog oboljenja ili stanja, ali mana im je ta što se iz njih ne mogu dobiti standardizovane vrednosti za opštu populaciju radi poređenja.

Kada govorimo o hroničnom zapaljenju srednjeg uva, do sada su se u literaturi koristila dva upitnika: Upitnik o hroničnom uvu (eng. *Chronic Ear Survey*, CES) validiran za američku, kinesku i korejsku populaciju (15) i Test ishoda lečenja hroničnog otitisa-15 (eng. *Chronic Otitis Media Outcome Test-15*, COMOT-15) koji je validiran za nemačko govorno područje (16, 17). Oba ova upitnika su bila osnov za razvoj Upitnika o hroničnom zapaljenju srednjeg uva (eng. *Chronic Otitis Media Questionnaire-12*, COMQ-12) koji je korišćen u našem istraživanju (18). Upitnik je konstruisan kao potencijalni PROM i za potrebe našeg istraživanja je validiran i kulturološki adaptiran na srpski jezik.

1.2. Hronično zapaljenje srednjeg uva

1.2.1. Definicija

Hronično zapaljenje srednjeg uva (eng. *chronic otitis media*, COM) ili hronično supurativno zapaljenje srednjeg uva (eng. *chronic suppurative otitis media*, CSOM) je definisano od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) kao hronična inflamacija sluznice srednjeg uva i mastoidne šupljine koja se manifestuje rekurentnom sekrecijom iz uva, odnosno otorejom, kroz perforaciju na bubnoj opni (19). Iako je u definiciji SZO navedeno da za postavljanje dijagnoze otoreja treba da traje najmanje dve nedelje, većina autora se slaže da je neophodno duže trajanje, najčešće duže od tri meseca (20). Nešto sveobuhvatnija definicija podrazumeva to da se *pars tensa* ili *pars flaccida* bubne opne odlikuju trajnom abnormalnošću koja je najčešće rezultat prethodnog akutnog zapaljenja srednjeg uva (eng. *acute otitis media*, AOM), negativnog pritiska u srednjem uvu ili hroničnog otitisa sa efuzijom (eng. *otitis media with effusion*, OME) (20). Takođe, u novijoj literaturi, preporučuje se izbegavanje upotrebe termina „supurativni” jer COM ne podrazumeva uvek nakupljanje gnoja (20).

1.2.2. Epidemiologija

Sa epidemiološkog stanovišta, poznato je da se COM češće viđa u određenim etničkim grupama. Najviša prevalencija oboljenja se može naći među Inuitima (7-46%), australijskim Aboridžinima (12-33%) i nativnim Amerikancima (4-8%), pa potom u populaciji južnopacifičkih ostrva (4-6%) i u Africi (2-6%). Nešto niža prevalencija je zabeležena u Aziji i u zemljama Srednjeg Istoka (1-2%), a najniža u visoko razvijenim zemljama poput Sjedinjenih Američkih Država, Ujedinjenog Kraljevstva, Finske, Danske i Izraela (manja od 1%) (21). Na žalost, nemamo podatke o prevalenciji i incidenciji ovog oboljenja u našoj zemlji, ali je ona najverovatnije viša nego u visoko razvijenim zemljama.

Nema puno studija u kojima su se proučavali faktori rizika za razvoj i nastanak COM. Većina istraživanja koja su se bavila ovom temom odnosila su se na AOM i OME. Pretpostavlja se da rekurentni AOM u detinjstvu doprinosi nastanku i napredovanju

COM (22). Takođe, uzrast je bitan faktor rizika za nastanak zapaljenja srednjeg uva. Dobro je poznato da su mlađa deca sklonija zapaljenju srednjeg uva zbog kraće i horizontalnije postavljene Eustahijeve tube, koja je i manjeg kalibra nego u odraslih. Dodatno, njihov imuni sistem je nezreo i skloniji češćim infekcijama gornjih respiratornih puteva (23).

Neadekvatna upotreba antibiotika, alergijske bolesti, anatomija nosa i pridružena oboljenja, nezadovoljavajući uslovi životne sredine sa neadekvatnom dostupnošću medicinskih usluga se dovode u vezu sa razvojem COM (24, 25). Što se tiče odrasle populacije, faktori rizika su niže obrazovanje i niži socioekonomski status (npr. javlja se češće kod manuelnih radnika) (20).

Disfunkcija Eustahijeve tube sa posledičnim negativnim pritiskom u srednjem uvu je preduslov za razvoj stečenog holesteatoma. U skladu sa tim, faktori koji dovode do dugotrajne disfunkcije Eustahijeve tube (kao što su urođene ili stečene kraniofacijalne anomalije i rascep nepca) su predisponirajući faktori za lošu ventilaciju pneumatskih prostora srednjeg uva i samim tim i za razvoj holesteatoma (26-28).

1.2.3. Patofiziološka osnova oboljenja

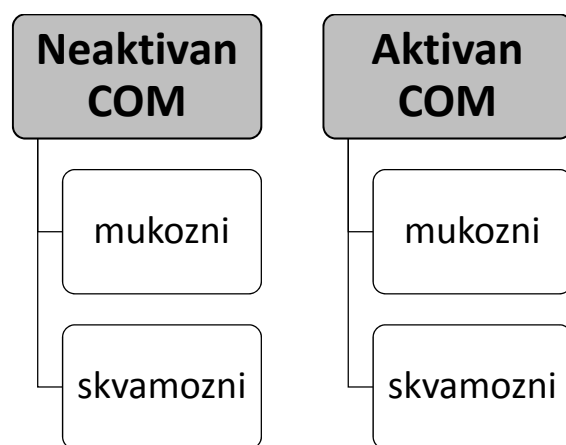
Hronično zapaljenje srednjeg uva obično počinje ranom akutnom fazom u kojoj najčešće nastaju reverzibilne patološke promene na sluznici srednjeg uva i na temporalnoj kosti, ali ukoliko se proces nastavlja, on dovodi do pojave kasnih, hroničnih, trajnih mukoperiostealnih promena. Kontaminacija i kolonizacija pneumatskih prostora srednjeg uva anaerobnim (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Clostridium spp.*) i aerobnim mikroorganizmima (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin (*MRSA*) i *Staphylococcus aureus* osetljiv na meticilin (*MSSA*), *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*), ali i gljivicama (*Aspergillus spp.* i *Candida spp.*), dovodi do produbljiivanja inflamacije i posledičnih rekurentnih epizoda otoreje i promena na sluznici (uglavnom u vidu otoka, podsluznične fibroze, hipervaskularizacije i infiltracije limfocitima, plazma ćelijama i histiocitima).

Od svih navedenih mikroorganizama, *P. aeruginosa* i *MRSA* su najčešće odgovorni za progresivnu destrukciju tkiva u pneumatskim prostorima srednjeg uva zbog toksina i

enzima koje proizvode, kao i sposobnosti stvaranja biofilma (29-34). Dalje promene se karakterišu osteoneogenezom, erozijom kosti i resorptivnim osteitisom koji zahvata kako slepochnu kost, tako i slušne košćice. Nakon ovoga, ukoliko bolest napreduje, razvija se koštana destrukcija i/ili ankiloza, kao i remodelovanje timpanomastoidne šupljine, što pogoduje daljem razvoju infekcije. Neke od ovih promena su direktan rezultat infekcije i inflamacije, dok ostale predstavljaju odgovor domaćina na proces oboljenja (20).

1.2.4. Klasifikacija hroničnog zapaljenja srednjeg uva

Do sada je opisano nekoliko klasifikacija COM i uloženo je dosta napora da se postigne dogovor o jedinstvenoj definiciji i terminologiji da bi se istraživanja standardizovala. Uglavnom se sve klasifikacije zasnivaju na kliničkim karakteristikama oboljenja, učestalosti simptoma i razvoju komplikacija. SZO u osnovi pravi anatomske razlike između „tubotimpanične” i „atikoantralne” forme bolesti, dok pojedini autori podelu prave na osnovu prisustva ili odsustva otoreje, njene učestalosti, kao i na osnovu prisustva ili odsustva holesteatoma (35). Uopšteno govoreći, postoji jasna razlika između aktivnog COM gde je prisutna inflamacija i nakupljanje gnoja i neaktivnog COM koji nema ove karakteristike, ali ima potencijal ka aktivaciji u nekom trenutku. Oba ova entiteta, se na osnovu predominantne patologije mogu dalje podeliti na mukozni i skvamozni oblik (Slika 1) (36).



Slika 1. Podela hroničnih zapaljenja srednjeg uva prema aktivnosti patološkog procesa

Treći entitet koji se nalazi u literaturi je zalečeni COM gde su prisutne trajne abnormalnosti na bubnoj opni, ali uvo nema sklonost ka aktivaciji jer je bubna opna intaktna (nema značajnije retrakcije ni u *pars tensa* ni u *pars flaccida*).

1.2.4.1. Neaktivno hronično zapaljenje srednjeg uva

Neaktivni oblici COM se mogu podeliti na dve forme: na skvamozni (epitelijalni) oblik i na mukozni oblik.

Ono što dovodi do neaktivnog skvamoznog oblika COM je dugotrajni negativni pritisak u srednjem uvu, koji posledično dovodi do retrakcije bubne opne (ili atelektaze). Uvlačenje jednog dela bubne opne ka unutra dovodi do stvaranja „retrakcionog džepa” koji može biti fiksiran za strukture srednjeg uva ili slobodan i pokretan pri različitim stepenima inflacije (20).

Kada govorimo o neaktivnom mukoznom obliku COM, njegova glavna karakteristika je prisustvo trajne perforacije u *pars tensa* bubne opne, ali bez vidljivih znakova inflamacije na sluznici srednjeg uva i mastoida (može biti zadebljana).

1.2.4.2. Aktivno zapaljenje srednjeg uva

Aktivna zapaljenja srednjeg uva se mogu, takođe, podeliti na mukozni i skvamozni oblik. Njihovo glavno obeležje je pojava resorptivnog osteitisa koji najverovatnije ima sličan mehanizam nastajanja (37). Smatra se da okidači kao što su infekcija, zapaljenje, povišen pritisak i keratin vode ka aktivaciji brojnih molekularnih faktora, kao što su citokini (interleukin-1, interleukin-6 i faktor tumorske nekroze - TNF), faktori rasta, potom prostaglandini, neurotransmiteri i azot monoksid. Za njih se veruje da obezbeđuju inicijalne signale za prikupljanje, razvoj i aktivaciju osteoklasta.

Glavna karakteristika aktivnog mukoznog COM je hronična inflamacija u sluznici srednjeg uva i mastoida sa različitim stepenima otoka, podsluznične fibroze, hipervaskularizacije i infiltracije zapaljenskim infiltratom. Na pojedinim mestima može doći do stvaranja ulceracija na sluznici sa proliferacijom krvnih sudova i fibroblasta, što vodi stvaranju granulacionog tkiva. Gotovo uvek je prisutan mukopurulentni sekret koji se drenira iz uva kroz perforaciju na bubnoj opni. Važno je istaći da opisane promene ne

zahvataju samo sluznicu srednjeg uva, već čitavog pneumatskog prostora, uključujući i mastoidni antrum i vazdušne ćelije u mastoidu (38). Što se tiče resorptivnog osteitisa, najviše su pogođene slušne koščiце (dugi krak inkusa, krure stapesa, telo inkusa i manubrijum maleusa, navedenim redosledom učestalosti).

Najvažnija karakteristika aktivnog skvamoznog COM je nakupljanje i retencija keratinskih ostataka (tako da bi „keratom” bio histološki ispravniji termin). Holesteatom se sastoji od skvamoznog epitela (matriks), koji je obično okružen slojem inflamiranog, dobro vaskularizovanog subepitlijalnog vezivnog tkiva (perimatriks). Osnovna podela svih holesteatoma je na kongenitalni i stečeni. Stečeni oblici mogu biti primarni ili sekundarni. Takođe nedavno je predložena podela i na *atic, pars tensa* i kombinovane tipove (39). Holesteatom može biti inflamiran, praćen otorejom neprijatnog mirisa, ili suv, ispunjen keratinom. Promene na kosti i u sluznici su slične kao kod aktivnog mukoznog oblika bolesti, s tim da holesteatom može biti opasan zbog njegovog potencijala da samostalno inicira resorpciju kosti i samim tim stvori uslove za širenje bolesti i razvoj intratemporalnih i intrakranijalnih komplikacija (20).

1.2.4.3. Zalečeno hronično zapaljenje srednjeg uva

Kao što je već navedeno, zalečeni COM se karakteriše trajnim promenama na bubnoj opni koja najčešće nema sloj *laminae propriae*, već se sastoji samo od epitela i sluznice („dimerična” membrana). Uvo nema sklonost ka ponovnim infekcijama, bubna opna je intaktna, ali je ovakva bubna opna sklona retrakciji pri negativnom pritisku. Treba reći da zalečeni COM može biti i rezultat uspešne hirurške intervencije na uvu.

1.2.5. Potencijalne komplikacije hroničnog zapaljenja srednjeg uva

Neposredna blizina uva sa mnogim značajnim strukturama poput ličnog živca, unutrašnjeg uva (u kome se nalazi čulo sluha i čulo za ravnotežu), moždanica i intrakranijalnih prostora, čini ove strukture potencijalno vulnerabilnim pri oštećenju kosti i širenju infekcije. Infekcija se može širiti direktno, preko prirodnih komunikacijskih otvora, direktnom erozijom kosti, nekim abnormalnim preformiranim

putevima ili hematogeno. Sve komplikacije se dele na intratemporalne i intrakranijalne (Tabela 1).

Tabela 1. Podela komplikacija hroničnog zapaljenja srednjeg uva

Intratemporalne	Intrakranijalne
<i>Mastoiditis</i>	<i>Meningitis</i>
Labirintna fistula	Ekstraduralni apsces
<i>Labirintitis</i>	Subduralni apsces
Paraliza ličnog živca	Apsces temporalnog režnja
<i>Petrositis</i>	Apsces malog mozga
	Tromboza sigmoidnog sinusa

U antibiotskoj eri, većina ovih komplikacija se relativno retko sreće, ali one i dalje postoje i to treba imati na umu pri donošenju odluke o lečenju COM, u cilju njihovog sprečavanja i ranog otkrivanja. Fistula koštanog labirinta je najčešća intratemporalna komplikacija i sreće se u 4-13% slučajeva (40). Najčešće pogođeno mesto je lateralni polukružni kanal i može nastati, ne samo u slučajevima sa holesteatomom, već i kod aktivne mukozne forme bolesti. Sledeći po učestalosti je svakako *labirintitis* (koji može biti serozni, supurativni ili toksični po prirodi). Paraliza ličnog živca najčešće nastaje direktnom erozijom kosti Falopijevog kanala holesteatomom ili granulacionim tkivom i prognoza je lošija nego kod paralize koja se javlja kod AOM (41). *Petrositis* se viđa relativno retko, nekada u sklopu Gradenigo-ovog sindroma, koji je praćen perzistirajućom otorejom, jakim orbitalnim bolom i paralizom VI kranijalnog nerva (38).

Od otogenih intrakranijalnih komplikacija najčešće se sreće *meningitis* i moždani apscesi i ozbiljnost ovih po život opasnih komplikacija nas stalno podsećaju na značaj pravovremene dijagnoze i lečenja COM.

1.2.6. Klinička slika (određivanje težine i stepena aktivnosti oboljenja)

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze COM je otoskopski pregled uz pomoć mikroskopa – otomikroskopski pregled (OMSC). Anamneza i druga klinička ispitivanja (procena sluha, radiološke metode) su od pomoći u dobijanju više informacija i više koriste pri donošenju odluke o najboljem izboru lečenja, nego u samom postavljanju dijagnoze (20).

Pri uzimanju anamneze treba se fokusirati na simptome koje pacijent ima, njihovu učestalost i metode koje su se ranije koristile u lečenju. Takođe, treba obratiti pažnju na prethodne hirurške intervencije na uvu, učestalost i vrstu lekova koje je pacijent koristio (uključujući i primenu lokalne, odnosno topikalne terapije). Oko 80% odraslih pacijenata sa COM se žale na naglupost kao vodeći simptom, dok oko 70% njih navodi i sekreciju iz uva (42). Ukoliko se pacijent prilikom uzimanja anamneze požali na vrtoglavicu, to zahteva detaljniju evaluaciju radi otkrivanja potencijalnih komplikacija COM (na prvom mestu vestibulološko ispitivanje i procenu stanja centra za ravnotežu u unutrašnjem uvu, kao i radiološka snimanja).

Pri pregledu pacijenta treba obratiti pažnju na postojanje ožiljaka od prethodnih operacija, obično u retroaurikularnoj regiji ili na uški sa prednje strane, iznad tragusa, na početku prednjeg zavoja heliksa. Pri OMSC, bubna opna se prema konvenciji deli na četiri kvadranta, ali patološke promene se uglavnom nalaze u prednjem, zadnjem ili u donjem kvadrantu. Ukoliko je uvo trenutno aktivno, konstatovaćemo inflamiranu sluznicu i sekreciju. Pri pregledu pacijenta sa aktivnim COM, veoma je važno dobro očistiti spoljašnji slušni hodnik od svih sekreta (čak i osušenih), jer se ispod njih može kriti patološki proces. Ukoliko uvo nije prethodno operisano, uz pomoć OMSC, nalaz možemo svrstati u neku od četiri prethodno navedene kategorije. Svaka od njih ima svoje specifičnosti i neophodno ih je znati i razlikovati radi postavljanja tačne dijagnoze, koja umnogome utiče na odluku o daljem lečenju pacijenta.

Svakom pacijentu pri inicijalnoj proceni treba uraditi bar tonalnu liminarnu audiometriju da bi se odredio stepen oštećenja sluha i da bi se orijentisali o mogućim patološkim promenama koje se mogu zateći prilikom intervencije. Takođe, svakom pacijentu kod koga se planira operativno lečenje, pogotovo kod onih kod kojih se sumnja na širenje procesa i na potencijalni razvoj komplikacija, mora se uraditi

snimanje temporalne kosti kompjuterizovanom tomografijom (CT), sa aplikacijom kontrasta i najmanje u dve ravni – koronalnoj i aksijalnoj, sa koštanim prozorom.

Ukoliko sumnjamo na razvoj intrakranijalnih komplikacija ili na lezije u samom vrhu piramide temporalne kosti, biće nam neophodna i magnetna rezonancija (MR).

1.2.7. Metode procene sluha kod hroničnog zapaljenja srednjeg uva

Pored kliničkog pregleda i radioloških snimanja, veoma važno mesto u proceni stepena oštećenja slušne funkcije imaju naravno i audiološke metode. Pre svega to je subjektivna procena, bihevioralna, tonalna liminarna audiometrija koja i dan danas predstavlja zlatni standard za procenu stanja sluha. Ovom metodom se procenjuju pragovne vrednosti slušne osetljivosti za čiste tonove kroz 8 slušnih frekvencija koje obuhvataju govorni opseg (125-8000 Hz). Iako se ovom metodom meri i koštana (eng. *bone conduction*, BC) i vazдушna provodljivost (eng. *air conduction*, AC), stanje sluha se izražava najčešće kroz pragovne vrednosti za vazдушnu provodljivost. Oštećenje sluha se prema mestu patoloških promena deli na:

1. konduktivno (uzrok je u spoljašnjem ili srednjem uvu),
2. sensorineuralno (unutrašnje uvo, slušni živac, centralni slušni putevi), i
3. mešovito.

Tokom procene sluha tonalnom audiometrijom, pacijenti sa COM najčešće imaju smanjenu osetljivost, tj. imaju povišene pragovne vrednosti za čiste tonove, koji su nejednako raspoređeni duž različitih test frekvencija. Iako su uglavnom sve pragovne vrednosti povišene, ipak su pragovi za koštanu provodljivost tipično bolji od onih za vazдушnu, tako da je najčešće prisutna vazdušno-koštana pukotina ili zjap (eng. *air-bone gap*, ABG).

Preoperativni audiogram otologu daje veoma značajan uvid u veličinu oštećenja sluha, ali takođe i u tip patološkog procesa, mehanizam kojim je zahvaćeno srednje uvo i u mogućnosti oporavka.

Timpanometrija ima ograničenu primenu kod pacijenta sa COM, pogotovu nakon operativnog lečenja.

Što se tiče govorne audiometrije, ona nam je veoma korisna u cilju određivanja veličine sensorineuralnog oštećenja sluha kod pacijenata sa mešovitim tipom oštećenja,

pogotovo ukoliko je to oštećenje obostrano. Ona se zasniva na pragovima razumevanja govora (eng. *speech recognition thresholds*, SRT) i njome se meri minimalni nivo čujnosti na kome se postiže razumevanje govora u 50% slučajeva. Najčešće se koriste dvosložne reči i izražava se u decibelima HL (eng. *hearing level*, HL). Razumevanje govora je u korelaciji sa sensorineuralnim oštećenjem sluha – što je veće oštećenje, lošije je i razumevanje govora.

1.2.8. Osnovi lečenja hroničnog zapaljenja uva

U lečenju COM koriste se lokalna terapija, sistemska terapija i hirurško lečenje. Najvažniji cilj u lečenju je eradikacija bolesti i zatvaranje bubne opne. Tek nakon ostvarenja tih ciljeva, rešavaju se problemi vezani za slušnu funkciju. U zavisnosti od aktivnosti bolesti, odnosno od njene proširenosti i stanja sluznice srednjeg uva, odluka o neophodnosti hirurškog lečenja COM treba da bude doneta što ranije.

Jedini oblik COM u kome se može pokušati lečenje antibioticima je neaktivni mukozni i to pod uslovom da je perforacija na bubnoj opni centralna (da ne zahvata ni *anulus* ni zadnji kvadrant), sa primarnim ciljem kontrole infekcije i eliminacije curenja iz uva i dugoročnim ciljem zatvaranja perforacije i zalečenja COM (19). Ukoliko se postigne inaktivacija bolesti, pacijenta treba redovno kontrolisati, a za restituciju slušne funkcije treba savetovati slušni amplifikator. Isto se može reći i za zalečeni COM.

Uopšteno govoreći, oba aktivna oblika COM, i mukozni i skvamozni, su udruženi sa različitim stepenom proliferacije granulacionog tkiva/holesteatoma, resorptivnim osteitisom i sekrecijom iz uva koja ima neprijatan miris. Njihovo hirurško lečenje ne bi trebalo odlagati, jer su promene uglavnom toliko opsežne da ne mogu dobro odgovoriti na konzervativno lečenje antibioticima. Takođe, pri postavljanju dijagnoze aktivnog COM, treba uvek isključiti postojanje intratemporalnih ili intrakranijalnih komplikacija, jer ukoliko postoje, hirurško lečenje postaje neodložno.

Kod pacijenata sa aktivnim COM, počinjemo lečenje sa auralnom toaletom i aplikacijom antibiotika i topikalno i oralno. Postoji dosta radova koji govore u prilog tome da su topikalni antibiotici (u kombinaciji sa kortikosteroidnim preparatima i/ili antifungalnim lekovima) efikasniji u zaustavljanju otoreje nego sistemski (43-46). Preporuka je da se uradi toaleta uva, uzme bris sadržaja i ordiniraju topikalni i/ili oralni

antibiotici. Nakon pristizanja rezultata brisa, terapija se može prilagoditi shodno senzitivnosti izolovanog mikroorganizma (47). Što se tiče preporuka o efikasnosti pojedinih vrsta topikalnih antibiotika, smatra se da se da su flourohinolonski preparati terapija prvog izbora, dok se aminoglikozidni moraju upotrebljavati oprezno (što kraće) zbog njihove potencijalne ototoksičnosti.

U slučaju da uvo ne postane inaktivno nakon konzervativnog lečenja, savetuje se hirurško lečenje. Mastoidektomija i/ili timpanoplastika su često neophodne da bi se uvo trajno izlečilo. Mastoidektomija podrazumeva hirurško otvaranje mastoidnog nastavka temporalne kosti pod kontrolom operacionog mikroskopa i uklanjanje svih mastoidnih ćelija, granulacionog tkiva i ostataka korišćenjem mikrohirurških instrumenata i borera. Timpanoplastika podrazumeva ili samo zatvaranje defekta na bubnoj opni korišćenjem mekotkivnog ili hrskavičavog grafta (tip I) ili je udružena sa različitim tipovima osikuloplastike (rekonstrukcije osikularnog lanca). Bez obzira koja se procedura koristi, najvažnije je da se infekcija potpuno otkloni (nekada to uključuje i uklanjanje kompletne sluznice srednjeg uva i slušnih košćica). U slučajevima ekstenzivnog procesa, zadnji zid spoljašnjeg slušnog hodnika koji razdvaja mastoidni nastavak od srednjeg uva mora biti uklonjen i tada govorimo o mastoidektomiji sa spuštanjem zadnjeg zida (eng. *canal-wall-down mastoidectomy*, CWD), a ukoliko to nije neophodno, operacija se naziva mastoidektomija sa očuvanjem zadnjeg zida (eng. *intact-canal-wall* ili *canal-wall-up mastoidectomy*, ICW ili CWP). Iako nam CWP omogućava efikasnije izvođenje rekonstrukcije lanca slušnih košćica ukoliko je to neophodno, odnosno ima bolje funkcionalne rezultate, ona je tehnički zahtevnija i ima veću stopu recidiva osnovne bolesti nego CWD (48,49).

Kao posledica toga, pacijentu se nakon CWP mastoidektomije neretko mora uraditi i druga hirurška intervencija, 6-12 meseci nakon prve, nekada samo kao revizionarna („*second look*”) procedura da bi se ustanovilo da li postoji recidiv ili rezidua bolesti. U tom drugom aktu se najčešće izvodi i osikuloplastika ukoliko je neophodna.

1.2.9. Klinički parametri procene uspeha lečenja

Treba pomenuti da se sve do kraja osamdesetih godina XX veka nije ni razmišljalo da uspeh nakon hirurgije srednjeg uva ne zavisi samo od tehničkog uspeha, tj. od dobro

urađene operacije, već da su i drugi parametri veoma bitni. Na prvom mestu, to su dobra ventilacija pneumatskih prostora srednjeg uva, imunobiologija same sluznice, kontaminacija same šupljine mikroorganizmima, kao i stepen aktivnosti bolesti pre operacije. Zato se sa porastom saznanja o patofiziologiji COM, u literaturi sve više diskutuje o drugim značajnim parametrima koje bismo morali uzeti u obzir pri proceni uspeha lečenja.

Prilikom procene uspeha hirurške intervencije, uglavnom se koriste standardni klinički parametri koji su nam dostupni. Na prvom mestu, to je otomikroskopski pregled prilikom koga procenjujemo uspeh prethodne operacije, stanje grafta i neomembrane ukoliko je rađena rekonstrukcija, prisustvo znakova recidiva bolesti, potreba za ponovnom operacijom, itd. Tonalna liminarna audiometrija nam daje uvid u stanje sluha nakon operacije i omogućava nam praćenje pacijenta radi ranog prepoznavanja recidiva bolesti (36). Prema preporukama Američke akademije za otorinolaringologiju i hirurgiju glave i vrata, za procenu i tumačenje rezultata sluha koristi se srednja vrednost od 4 frekvencije koje su od značaja za razumevanje govora (0,5, 1, 2, i 3 kHz) za vazдушnu i za koštanu provodljivost (50, 51). Kako neki audiometri nemaju mogućnost merenja vrednosti na 3 kHz, uobičajeno je da se koristi ili frekvencija od 4 kHz ili da se uzima srednja vrednost praga od dve susedne frekvencije, na 2 i na 4 kHz. Prema konvenciji, za potpunu gluvoću unose se maksimalne vrednosti pragova čistih tonova koje se kliničkim audiometrom mogu zabeležiti: za vazдушnu provodljivost one iznose 120 dB, a za koštanu su 65, 75, 80 i 80 dB. Uglavnom se rezultati tumače kao poboljšanje u decibelima (dB), odnosno prosečno snižavanje praga čistih tonova za vazдушnu provodljivost, posle hirurške intervencije (eng. *air pure tone average*, aPTA ili HL). Takođe, od značaja je i smanjenje, tzv. „zatvaranje” koštano-vazdušnog zjapa, posle iste (prosečna vrednost razlike između koštane i vazdušne provodljivosti za svaku pojedinačnu frekvenciju od značaja za razumevanje govora). Postoji više preporuka za procenu uspeha funkcionalnih rezultata sluha nakon hirurške intervencije i one su uglavnom zasnivaju na tipu operacije koja je urađena i na materijalu koji je korišćen u rekonstrukciji (ukoliko je uopšte korišćen). Većina preporuka se zasniva na već publikovanim rezultatima osikuloplastike (Belfast pravilo, Glazgov upitnik o dobiti pacijenta, itd.).

Belfast pravilo je prvi put objavljeno 1985. godine i ono glasi da je značajno poboljšanje sluha kod pacijenta postignuto kada prosečna vrednost praga čistih tonova za vazдушnu provodljivost na operisanom uvu iznosi najviše 30 dB ili kada interauralna razlika (razlika u pragovima na četiri frekvencije od značaja na oba uva) nije veća od 15 dB (52). Što se tiče Glazgov upitnika, u njemu se koriste pre- i postoperativne prosečne vrednosti praga čistih tonova za vazдушnu provodljivost na oba uva da bi se procenila dobrobit (53, 54). Potencijalna dobrobit se razvrstava u 4 kategorije: (1) normalan sluh biauralno, (2) normalan sluh unilateralno, (3) operisano uvo je poboljšano, ali i dalje je sluh oštećen i (4) simetričan sluh, ali su i dalje povišene pragovne vrednosti za AC. Prva i druga kategorija predstavljaju one sa najvećom dobrobiti za pacijenta, dok se treća i četvrta smatraju manje povoljnim.

Mnogi radovi u literaturi govore u prilog tome da izmerene vrednosti sluha na tonalnoj audiometriji samo umereno koreliraju sa stvarnim teškoćama u sluhu koje pacijenti imaju u svakodnevnom životu (55-57).

1.3. Kvalitet života pacijenta sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva

U mnogim studijama se ističe da COM ima značajan efekat na kvalitet života obolelih pacijenata i to na dva osnovna načina: usled perzistentne infekcije i sekrecije neprijatnog mirisa iz uva koja je praćena nelagodnošću, gubitkom sluha, a povremeno i nestabilnošću, odnosno oštećenjem čula za ravnotežu. U zavisnosti od proširenosti bolesti, stepena njene aktivnosti i tipa i podobnosti hirurške tehnike koja je korišćena, stope „hirurškog neuspeha” u lečenju ovog oboljenja su i dalje relativno visoke, prema literaturi od 16 do 29,4% (49). Ovi pacijenti imaju veliki morbiditet i često zahtevaju i ponovljene hirurške zahvate. Takođe, uspeh u rehabilitaciji sluha je u najboljem slučaju umeren: u preko 40% pacijenata sluh nakon operacije ostaje nepromenjen, a nekada može biti i lošiji (57). Dodatno, inicijalni benefiti hirurške restauracije sluha, ukoliko su uopšte postignuti, mogu progresivno opadati tokom vremena (49). Iz svega navedenog, jasno da pacijenti koji moraju biti podvrgnuti ponavljanim hirurškim intervencijama, sa lošim funkcionalnim rezultatima sluha, imaju značajno lošiji kvalitet života nego

pacijenti kod kojih se eradikacija bolesti i rekonstrukcija slušne funkcije mogu postići u jednom hirurškom zahvatu.

Imajući u vidu varijabilan uspeh hirurške intervencije i restauracije sluha, može se zaključiti da nam je potreban sveobuhvatan pristup u proceni veličine uticaja oštećenja sluha i drugih simptoma COM na kvalitet života ovih pacijenta. Takođe, doprinos problema sa sluhom i otoreje na odluke o lečenju ovih pacijenata tek treba da budu jasno definisane. Kako bi pratili kvalitet zdravstvene zaštite i eventualno revidirali dosadašnje modalitete lečenja kod ovih pacijenata, neophodan nam je dobar merni instrument sa mogućnošću merenja šireg uticaja.

Prvi pokušaj procene kvaliteta života pacijenta sa COM mernim instrumentom je objavljen u literaturi 2000. godine od strane *Nadola* i saradnika (15). Oni su prvi konstruisali upitnik, CES, koji se sastojao od 13 pitanja koja su bila podeljena u 3 subskora: simptomi COM, restrikcije u dnevnim aktivnostima i treći, o upotrebi antibiotika i učestalosti poseta lekaru. Upitnik je prvo validiran na 91 pacijentu sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva, pa potom je na 147 pacijenata vršeno upoređivanje skorova pre i posle operacije na srednjem uvu. Utvrđena je statistički značajna razlika u ukupnom skorov kvaliteta života pre i posle operacije (6 i 12 meseci posle), pri čemu su skorovi nakon 12 meseci bili nešto bolji nego skorovi nakon 6 meseci, što govori u prilog da je učinak operativnog lečenja odložen tj. da se može očekivati tek nakon jednogodišnjeg perioda (15). CES je upitnik koji je najčešće korišćen do sada, *Wang* i saradnici su ga koristili u kineskoj populaciji i upoređivali su rezultate prethodno dobijene u američkoj populaciji (60, 61), kao i za procenu „cene-koristi” nakon izvedene timpanomastoidektomije (62). Upitnik je preveden i na korejski jezik (63) i svi autori su prijavili poboljšanje u kvalitetu života pacijenata sa COM nakon hirurške intervencije, čak i nakon revizije hirurgije (63). Dodatno su proučavani i faktori koji su povezani sa uspehom operacije. Kao negativni prediktori QoL se navode: pojava komplikacija nakon operacije, pacijenti koji boluju od dijabetes melitusa, viši nivo obrazovanja i lošije preoperativne pragovne vrednosti za vazдушnu provodljivost (64). U nekim radovima navodi se da upitnik ima umerenu senzitivnost, kao i da slabo reprezentuje uticaj funkcionalnih i psiholoških problema koji se javljaju kod ljudi sa hroničnim zapaljenjem uva (10).

Drugi upitnik koji je validiran i korišćen u radu sa nemačkom govornom populacijom za procenu kvaliteta života pacijenata sa COM je COMOT-15 (16, 17). Korišćen je za procenu skorova kvaliteta života u kombinaciji sa opštim upitnikom SF-36 na 90 pacijenta pre i posle operacije. Skorovi SF-36 se nisu značajnije promenili nakon operacije obolelog uva i reviziona hirurgija se pokazala kao prediktor lošijeg ishoda. Pitanja o sluhu u upitniku (ima ih 8) su pokazala visoku korelaciju sa audiometrijskim podacima. Ovaj upitnik ne sadrži nijedno pitanje o socijalnom aspektu pacijenata sa COM, tako da mu je to najveći nedostatak (65).

Za istraživanja u dečjoj populaciji *Vlastos* i saradnici su konstruisali i validirali upitnik sa 5 pitanja, pod nazivom hronično zapaljenje uva-5 (eng. *Chronic Otitis Media-5*, COM-5) (66). Upitnik pokriva sva tri aspekta od značaja za QoL, somatski, psihološki i socijalni, validan je i pouzdan, ali je konstruisan za dečju populaciju.

Kako nijedan od prethodno navedenih upitnika nije u potpunosti zadovoljavao kriterijume za merenje QoL kod pacijenta sa COM, 2014. godine grupa engleskih autora konstruiše prvi upitnik u formi PROM, COMQ-12 (18). Sva tri gore navedena upitnika su poslužila kao preteča za konstruisanje prvog potencijalnog PROM upitnika. Pitanja iz sva tri upitnika su uzeta i napravljena je „dugačka lista” koja je sadržala ukupno 33 pitanja razvrstana prema pojedinim simptomima sa kojima se ovi pacijenti susreću. Iz inicijalne liste su izbačena pitanja koja se ponavljaju ili pitanja koja su gotovo identična, pa je potom tokom perioda od 12 meseci, ova skraćena lista revidirana uz pomoć komentara pacijenata u odnosu na relevantnost simptoma i razumljivost samih pitanja. Preteča COMQ-12, COMQ-14 je potom revidiran od strane članova regulatornog tela Britanske Asocijacije za otorinolaringologiju i hirurgiju glave i vrata (eng. *Clinical Audit and Practice Advisory Group*, CAPAG) i još dva pitanja su eliminisana.

COMQ-12 upitnik je validiran na engleski jezik i to na 50 pacijenta sa COM (18). Proces validacije COMQ-12 upitnika je do sada publikovan za flamanski holandski, ruski i portugalski jezik (67-69).

2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog istraživanja su bili:

1. Ispitati psihometrijske karakteristike COMQ-12 upitnika, uključujući prevođenje, lingvističku validaciju i kulturološku adaptaciju srpske verzije upitnika (uz optimizaciju sistema bodovanja);
2. Analizirati kvalitet života pacijenata sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva pre i posle hirurške intervencije na obolelom uvu;
3. Identifikovati prediktore kvaliteta života pacijenata sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva pre i posle hirurške intervencije.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanici

Sprovedena je panel studija. U periodu od oktobra 2014. godine do novembra 2015. godine, svi konsekutivni, ambulantni i hospitalizovani pacijenti Klinike za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije, su uključeni u studiju (njih 246).

Glavni kriterijum za uključivanje ispitanika u studiju je bila postavljena dijagnoza hroničnog zapaljenja srednjeg uva. Postavljanje dijagnoze je vršeno na osnovu otomikroskopskog pregleda, kompletne audiološke procene pacijenta i kompjuterizovane tomografije temporalne kosti. Dijagnozu je postavljao jedan od pet specijalista otorinolaringologije – otohirurg. Pre uključivanja u studiju pacijenti su bili detaljno informisani o istraživanju i njegovim ciljevima i potpisali su informisani pristanak za učešće u istom. Kriterijumi za isključivanje su bili: starost ispod 18 godina, trajanje bolesti kraće od 3 meseca, neaktivna skvamozna forma bolesti, postojanje komorbiditeta (oboleli od težih srčanih, plućnih ili malignih bolesti, nekontrolisani dijabetes melitus, psihijatrijski pacijenti i pacijenti sa demencijom), nepoznavanje srpskog jezika ili neprihvatanje učešća u studiji.

3.1.1. Podela u odnosu na aktivnost i tip hroničnog zapaljenja srednjeg uva

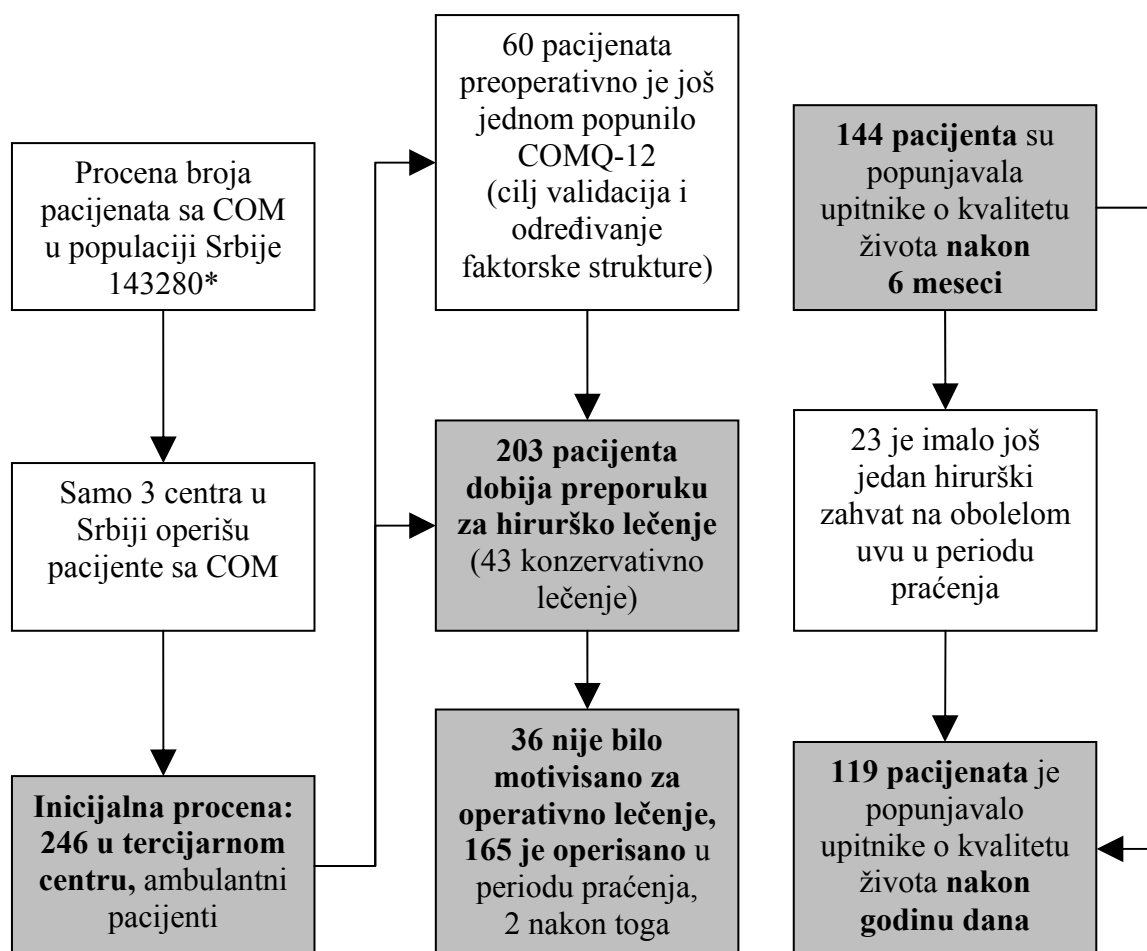
Stepen aktivnosti i tip oboljenja je određivan prilikom otomikroskopskog pregleda i uvidom u prateću medicinsku dokumentaciju, prvenstveno audiograme i u CT snimke temporalne kosti.

Kod 203 ispitanika, od 246, utvrđena je indikacija za hirurško lečenje i ovi pacijenti su uključeni u dalje praćenje, dok je 43 podvrgnuto konzervativnom lečenju (prema inkluzionim i ekskluzionim kriterijumima). Od 43 pacijenta koji su lečeni konzervativno, 21 pacijent je imao inaktivni skvamozni oblik bolesti, 15 je imalo prethodnu operaciju na obolelom uvu tako da nije bila potrebna ponovna intervencija,

jedan je imao akutno zapaljenje srednjeg uva praćeno labirintitisom, pet zaraslu bubnu opnu nakon primenjene konzervativne terapije i dva endokrine i kardiovaskularne komorbiditete zbog čega nisu mogli biti operisani u opštoj endotrahealnoj anesteziji.

U studiju pacijenti su bili uključivani od oktobra 2014. do novembra 2015. godine. Od 203 pacijenta koji su dobili preporuku za hirurško lečenje, 167 (82,3%) je imalo hiruršku intervenciju na obolelom uvu. Preostalih 36 (17,7%) pacijenata nije bilo motivisano za hirurško lečenje.

Na slici 2. se nalazi grafički prikaz pacijenata koji su uključeni u studiju u skladu sa CONSORT kriterijumom (70).



Slika 2. Način uključivanja pacijenata u studiju u skladu sa CONSORT kriterijumima

*Procena zasnovana na proceni da je u našoj populaciji incidencija COM 2%.

3.2. Instrumenti merenja

3.2.1. Opšti upitnik

Podaci u ovom istraživanju su prikupljeni opštim upitnikom koji su popunjavali anketari putem intervjuja, kao i na osnovu uvida u pacijentovu istoriju bolesti. Opštim upitnikom prikupljeni su demografski podaci (pol, uzrast, mesto stanovanja, stepen obrazovanja, zanimanje, socio-ekonomski status), podaci iz lične anamneze (pridružene bolesti i prethodne operacije) i podaci o osnovnom oboljenju (dužina trajanja bolesti, učestalost infekcija uva, vrste prethodno korišćene terapije, uni- ili bilateralno prisustvo bolesti, itd.). Iz istorija bolesti su takođe preuzeti podaci koji su se odnosili na fizikalni pregled pacijenta, audiometrijski i CT nalaz, kao i na izvedene hirurške intervencije.

3.2.2. SF-36

U cilju procene kvaliteta života pacijenata sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva korišćen je opšti SF-36 upitnik. Upitnik SF-36 je preveden na srpski jezik i validiran (11, 71)(Prilog 1.). Dva razloga za korišćenje ovog upitnika su: a) da bi se dokumentovao na konvencionalan način deficit u generičkom QoL kod odraslih pacijenta sa COM u odnosu na druga oboljenja i stanja (72), i b) da bi se istražila relevantna generička mera kovarijanse u našoj studiji. Što se tiče drugo navedenog, ona uključuje i obezbeđivanje *a priori* validnosti konstrukta povezivanjem sa semi-generičkim domenom COMQ-12 upitnika (dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene službe) i eksplanatorno istraživanje drugih vrsta povezanosti, npr. sa specifičnim domenima kao što je sluh i simptomi uva u odnosu na QoL.

Upitnik SF-36 se sastoji iz 36 pitanja koja se transformišu u skorove od 0 (najlošije) do 100 (najbolje). Pitanja su podeljena u osam domena: fizičko funkcionisanje (eng. *Physical Functioning*, PF), fizička uloga (eng. *Role Physical*, RP), telesni bol (eng. *Bodily Pain*, BP), opšte zdravlje (eng. *General Health*, GH), vitalnost (eng. *Vitality*, VT), socijalno funkcionisanje (eng. *Social Functioning*, SF), emocionalna uloga (eng.

Role Emotional, RE) i mentalno zdravlje (eng. *Mental Health*, MH). Skorovanje se vrši standardnim sistemom koji je već publikovan (71). Pored osnovnih skorova koji mere:

- koliko je fizička aktivnost ograničena zbog zdravlja (PF, 10 pitanja: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 i 12)
- koliko fizičko zdravlje ima uticaja na rad i svakodnevne aktivnosti (RP, 4 pitanja: 13, 14, 15 i 16)
- ograničenja zbog bola (BP, 2 pitanja: 21 i 22)
- ispitanikovo viđenje sopstvenog zdravlja i njegovo potencijalno pogoršanje (GH, 5 pitanja: 1, 33, 34, 35 i 36)
- koliko se ispitanik oseća pun energije, odnosno umornim (VT, 4 pitanja: 23, 27, 29 i 31)
- koliko fizički ili emocionalni problemi utiču na normalne društvene aktivnosti (SF, 2 pitanja: 20 i 32)
- koliko je uticaj emocionalnih problema na rad (RE, 3 pitanja: 17, 18 i 19)
- opšte osećanje ispitanika (MH, 5 pitanja: 24, 25, 26, 28 i 30)

moгу se izračunati i dva kompozitna skora, fizički kompozitni skor (PCS koji uključuje: PF, RP, BP, GH) i mentalni kompozitni skor (MCS koji uključuje: VT, SF, RE, MH) (11). Kako ne postoji populacioni uzorak i set normi za SF-36 u našoj populaciji, najbliži set normi i populacioni uzorak koji nam je na raspolaganju je za hrvatsku populaciju (73). Smatrali smo da bi ih mogli upotrebiti u našem istraživanju zbog dostupnosti, kao i zbog malih razlika u jeziku i kulturi, koje sigurno ne bi ozbiljnije ugrozile internacionalnu agregaciju podataka. Ali kako smo imali na raspolaganju dovoljno veliki uzorak, odlučili smo se da ipak sprovedemo određene korake za ponovno kreiranje sistema za bodovanje SF-36 upitnika. Koristili smo faktorsku analizu kao optimalnu za sumiranje kovarijantne strukture u našem uzorku i tražili smo rešenje koristeći svih 36 pitanja podeljenih u dva faktora, kao što je i predloženo praksom i upotrebom dva glavna kompozitna skora. Odlučili smo da ne radimo novo skaliranje instrumenta koji nije naš, ali da uzmemo pitanja koja su bodovana shodno uputstvu na njihovoj pravoj vrednosti, pa potom da upotrebimo ortogonalnu rotaciju (*Varimax*) faktora koji idu direktno od nivoa odgovora ka nivou domena.

3.2.3. COMQ-12

Kao specifični upitnik za procenu kvaliteta života osoba sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva je korišćen COMQ-12 upitnik, konstruisan 2014. godine na engleskom jeziku (Prilog 2) (18). Ovo je jasan i validan upitnik kratke forme. Upitnik se sastoji od 12 pitanja koja pokrivaju sve relevantne simptome hroničnog aktivnog zapaljenja srednjeg uva, pitanja o uticaju COM na svakodnevni život i ona koja se tiču korišćenja zdravstvene zaštite od strane ovih pacijenta. Odgovori na svako pitanje su ocenjivani od 1 do 5, a odnosili su se na poslednjih 6 meseci. Skorovi upitnika su kreirani Likertovom metodom. Ovaj upitnik se tek odnedavno koristi tako da do sad nisu definisani njegovi subskorovi, ali smo ih mi definisali u toku ovog istraživanja: prijavljeni problemi sa sluhom, dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite i simptomi uva. Skor pojedinih subskorova, kao i ukupan skor, su izračunavani kao prosečna vrednost skorova svih pitanja od kojih se pojedini subskor sastoji, odnosno kao prosečna vrednost skorova svih subskorova. Veći skor označava lošiji kvalitet života.

3.2.4. Validacija COMQ-12

Prema međunarodnoj, opšte prihvaćenoj metodologiji za prevod, validaciju i kulturološku adaptaciju upitnika za procenu HRQoL (74, 75), upotrebljena je standardna, „*back translation*” metodologija za izradu srpske verzije upitnika. Validacija se sastojala iz sledećih koraka:

1. Prvi korak je uključivao prevođenje originalne verzije upitnika sa engleskog na srpski jezik od strane dva profesionalna, nezavisna prevodioca (eng. „*forward translation*”). Dobijena dva prevoda su usaglašavana od strane nezavisnog lektora tako da i semantički i konceptualno odgovaraju originalnoj verziji upitnika. Tako je dobijena jedinstvena verzija na srpskom jeziku.
2. U drugom koraku je učinjen povratni prevod usaglašene verzije (eng. „*backward translation*”) na engleski jezik od strane nezavisnog prevodioca koji tečno govori srpski jezik, ali kome je maternji jezik engleski.
3. Potom su oba prevoda poslata tvorcu upitnika na proveru i eventualne korekcije.

4. Četvrti korak je podrazumevao „*Cognitive debriefing*”, koji je učinjen na 10 pacijenta sa hroničnim otitisom radi provere da li ima nekih nejasnoća u upitniku ili sugestija.
5. Peti ili poslednji korak je podrazumevao da se finalna verzija upitnika na srpskom jeziku (Prilog. 3) validira na 60 pacijenta sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva (35 koji su bili operisani i 25 koji nisu bili podvrgnuti operativnom lečenju), kao i na 60 zdravih dobrovoljaca. Određivana je prihvatljivost, unutrašnja validnost, validnost konstrukta, sadržaja, kao i diskriminatorna validnost. Takođe je određena i test-retest pouzdanost, tako što su pacijenti ponovo popunili upitnike nakon 4 nedelje od inicijalnog popunjavanja.

3.3. Statistička analiza podataka

Statistička analiza podataka je sprovedena sa SPSS 23.0 programom za *Windows* (SPSS Inc, *Chicago*) uz upotrebu metoda deskriptivne i analitičke statistike. Kontinuirane varijable su opisivane kao prosečna vrednost (\bar{X}) i standardna devijacija (SD), dok su za kategorijske varijable vrednosti date u procentima.

Metodologija validacije COMQ-12 upitnika je podrazumevala ispitivanje prihvatljivosti, interne konzistentnosti, validnosti konteksta i sadržaja, diskriminativne validnosti i test-retest pouzdanosti.

Prihvatljivost COMQ-12 je prikazana kao procenat nekompletnih podataka (*missing items, eng.*) Takođe su prikazani procenti pacijenata sa najlošijim („*floor*” efekat) i najboljim („*ceiling*” efekat) kvalitetom života koji je bio izmeren COMQ-12 upitnikom.

Interna konzistentnost COMQ-12 je procenjivana izračunavanjem Cronbach α koeficijenta (76, 77). Smatra se da je konvencionalni minimum za internu konzistentnost vrednost Cronbach-ovog koeficijenta 0,7 ili više (5).

Validnost sadržaja upitnika je detaljno objašnjena u opisu inicijalnog pravljenja upitnika u Uvodu (18), ali je dodatno urađena i za verziju na srpskom jeziku, u konsultacijama sa svih pet otopirurga koji se bave lečenjem pacijenta sa COM, ispunjavajući sve robusne uslove za validaciju i kulturološku adaptaciju, kao i u konsultaciji sa pacijentima. Dodatno, veliki broj ispitanika u različitim stadijumima aktivnosti bolesti uključenih u ovu studiju, nam je pomogao da ostvarimo optimum u

toku procesa validacije. Sva pitanja su pokrivala sve teme od značaja za pacijente sa COM i nije primećena dvosmislenost ni u jednom pitanju.

Validnost konstrukta upitnika je određivana na osnovu eksplanatorne faktorske analize (eng. *explanatory factor analysis*, EFA) koja podrazumeva principalnu komponentnu analizu sa *Varimax* i sa *Oblimin* rotacijom za prve, kao i za retest odgovore. Samo faktori sa *eigenvalue* >1 su interpretirani, pri čemu je vrednost poslednjeg rotiranog faktora bila skoro dva u tro-faktorskom rešenju. Nakon procene stabilnosti faktorske strukture, kombinovali smo podatke iz dve posete (test i retest nakon 4 nedelje) na nivou svakog podatka, da bi smo povećali pouzdanost oduke na bazi optimalne ekstrakcije faktorskih skorova. Konfirmatorna faktorska analiza (eng. *confirmatory factor analysis*, CFA) je učinjena sa ciljem da se lakše objasni „*cross-loading*” i za njenu izradu je korišćeno modelovanje strukturalnih jednačina (eng. *structural equation modeling*, SEM) u programskom dodatku SPSS, AMOS-u (78). Da bi se procenila validnost konstrukta, ove CFA su potom proširene u čitav put SEM dodavanjem *a priori* veza iz drugih relevantnih karakteristika pacijenta i menjanjem korelacije dva zadržana faktora u regresionoj analizi.

Da bi se obogatila odluka o strategiji modelovanja i izboru najboljeg modela za analizu, korišćen je test permutacija.

Kao podkategorije **validnosti konstrukta**, takođe smo određivali: **diskriminatornu validnost** poređenjem odgovarajućeg skora na COMQ-12 upitnika između pacijenta i zdravih dobrovoljaca; i **konvergentnu validnost**, u domenu generičkog (opšteg) subdomena u COMQ-12 upitniku, koja je korelirana sa SF-36 domenima.

Da bismo ispitali potencijalne koristi od skaliranja pojedinačnih pitanja COMQ-12 upitnika, skalirali smo intervale između odgovora i pri tom smo pazili na dva moguća ograničenja: a) da varijabla koja određuje skaliranje bude predviđena regresijom svakog pitanja, a prisustvo samo 4 pitanja sa visokim zasićenjem na jednom faktoru omogućava da se koristi PC za svih 12 pitanja kao kriterijum za bodovanje i b) u nezavisnim varijablama (npr. nivoima odgovora kojima će se dodeljivati koeficijenti) neke kategorije koje imaju malo mogućnosti (samim tim i veliku standardnu grešku) da bi pouzdano okarakterisali ekstremne nivoe odgovora i njihovu povezanost sa uopšteno ekstremnom vrednošću totalnog skora. Koristeći metod koji je prethodno publikovan od strane Milovanović J. i sar. (79) sa nebodovanom vrednošću za prvu principalnu

komponentnu (težinsku ponderisanu vrednost skora) za podatke iz druge posete (nakon 4 nedelje) inicijalno kao zavisne varijable, sproveli smo modele za bodovanje svih 12 pitanja korišćenjem univarijantne analize varijanse (eng. *analysis of variance*, ANOVA), verzijom generalnih linearnih modela (eng. *general linear models*, GLM) (79). Tako smo dobili 12 setova skaliranih vrednosti do šeste decimale (uključujući i vrednosti koje nedostaju i nesigurne odgovore) i dobili smo kategorijske koeficijente koji predstavljaju srednju vrednost razlika u preliminarnim vrednostima totalnog skora, dobijenih na osnovu onih odgovora koji dodeljuju odgovarajućem pitanju svaki nivo odgovora. Nakon toga je usledilo nekoliko prilagođavajućih faza u skaliranju, ponavljajućih po prirodi, da bi se smanjio ili potpuno uklonio uticaj početne vrednosti. Tokom druge runde, preliminarna vrednost totalnog skora koju ćemo predvideti, je skalirana na osnovu podataka iz prve runde (druga poseta nakon 4 nedelje) i primenjena je na podatke iz obe posete odvojeno. Slaganje između ovako dobijenih podataka nam je opravdalo uzimanje prosečnih skaliranih vrednosti za svaki pojedinačni odgovor na svako pitanje da bismo stvorili zavisnu varijablu u sledećem pokušaju. Na kraju smo, uzeli prosečne vrednosti koeficijenata za prvu i drugu posetu da bismo dobili pouzdane, opšte skalirane vrednosti koje smo definisali kao totalna ponderisana vrednost PC (videti tabelu 3. u rezultatima i dodatne komentare o bodovanju u prilogu 4). Jedinstven sistem skaliranja dobijen konvergencijom je onda primenjen na odvojene podatke iz svake posete lekaru da bismo što bolje izabrali faktorsku strukturu i definisali totalni skor PC i da bi smo minimizirali grešku merenja. Ostale analize su vršene na prosečnim vrednostima podataka iz druge posete sa ovim sistemom bodovanja dobijenim uprosečavanjem.

Što se tiče mogućnosti metoda skaliranja da predvidi benefite, odnosno koliko će biti poboljšanje u kvalitetu života pacijenata u odnosu na početne vrednosti (tj. koliko će se skor na COMQ-12 upitniku smanjiti nakon učinjene hirurške intervencije), na početku analize izdvojili smo nasumičan uzorak od 35 pacijenata koji su imali kompletne podatke kroz sve 4 posete. Potom smo od tih 35 pacijenata, nasumično odabrali 2 uzorka, jedan od 18 ispitanika, a drugi od preostalih 17. Svaka zavisna varijabla 35 ispitanika je sadržala razliku između prve ili druge posete (nakon 4 nedelje) i posete nakon 6 meseci od izvedene operacije, u zavisnosti u kom uzorku je pripao pojedinačni pacijent. Latentna varijabla je bila prva poseta specijalisti. Potom smo izračunali

standardizovane regresione koeficijente i standardne greške za ukupnu PC, kao i za svaki subskor na COMQ-12 upitniku.

U svetlu savremenih razvoja kako metodologije, tako i same statistike, danas nije dovoljno govoriti o statističkim značajnostima prilikom prikazivanja rezultata, pogotovo ukoliko ti rezultati proističu iz malih studija sa nedovoljnom snagom. Da bi u potpunosti istražili sve mogućnosti naših rezultata i smanjili pristrasnost na najmanju moguću meru ispitivali smo tri različite derivacije podataka u analizi i u prikazivanju rezultata. Ispitivali smo vrednosti za neskaliране podatke iz prve posete otorinolaringologu (P1), potom skalirane vrednosti iz iste posete P1 i na kraju skalirane vrednosti razlike iz prve i treće posete (prva poseta lekaru specijalisti i kontrola nakon 6 meseci od učinjene operacije). Za skorove na oba upitnika izračunavana je standardna srednja vrednost i 95% interval poverenja. Procena značajnosti razlike za kontinuirane varijable sa normalnom raspodelom vršena je parametarskim metodama. Ovaj tipični pristup „značajnosti bilo kakve razlike” (koji se delimično poigrava sa postojanjem efekta u malim uzorcima) više nije prihvatljiv u naučnim istraživanjima, iako su p vrednosti korišćene u našem istraživanju u cilju lakšeg donošenja odluke o uslovima za uključivanje pojedinih modela. Imajući u vidu umerene i varijabilne efekte terapije kod pacijenata sa COM, pokazivanje što preciznije veličine efekta (eng. *effect sizes*, ES) je veoma važno. Najšire prihvaćena i korišćena mera veličine efekta za sagledavanje razlika u kontinuiranim podacima na nepoznatim skalama je veličina efekta izražena u standardnim devijacijama (eng. *standard deviation effect size*, SD ES), za koju su skoro normalne raspodele poželjne (80, 81). Normalnost deskriptivnih parametara i rezidua modela je ispitivana vizuelno i kvantifikovana stepenom asimetrije i zakrivljenosti (sa testovima baziranim na standardnoj grešci) i dodatno procenjivana Kolmogorov-Smirnov testom. Za poređenje dve grupe podataka korišćen je t-test za zavisne uzorke, a za tri ili više grupa jednosmerna ANOVA. Za neparametarske podatke su korišćeni testovi neparametarske statistike (χ^2 test, Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis test). Razlika je smatrana značajnom ukoliko je $p < 0,05$, tj. visoko značajnom ako je $p < 0,01$. U slučaju postojanja statistički značajne razlike korišćeni su post-hoc Bonferroni ili Tukey test. Za procenu korelacije korišćene su Pearson-ova, odnosno Spearman-ova korelacija. Za indentifikaciju prediktora kvaliteta života korišćene su univarijantna i multivarijantna regresiona analiza. Strategija koja je korišćena pri određivanju

prediktora od značaja je prihvatanje modela sa poslednje dve ili jednom varijablom koja nije statistički značajna i njihovo zadržavanje, da bi smo postigli što veći % tačnosti.

Imajući u vidu da najveće i najpristrasnije forme nedostajanja podataka nisu slučajne, nego čak i fiziološke po prirodi i da postoji obaveza da se razumeju i adekvatno prijave svi oblici takvih podataka, pored kompletnih rezultata koji su prikazani, prikazani su i imputirani podaci. Odluka da imputiramo nedostajuće podatke se najviše bazirala na mogućnosti da ćemo tako preciznije predvideti kasniji ishod, ukoliko na pravi način uporedimo one koji su kompletirali naše istraživanje i one koji to nisu. Korišćena je uprošćena šema za imputaciju nastala na osnovu rezultata dobijenih tokom prve dve posete (prva poseta specijalisti i druga, nakon 4 nedelje u cilju određivanja retest pouzdanosti COMQ-12 upitnika) na dva nivoa: a) za pacijente koji imaju kompletne podatke predvideli smo srednju vrednost za svaki par podataka u poseti, jer smo dobili skoro ekvivalentne rezultate u prvoj i drugoj poseti za sve varijable, kao i tokom treće i četvrte posete (treća se odnosi na popunjavanje upitnika 6 meseci nakon operacije, a četvrta na popunjavanje upitnika 12 meseci nakon operacije), i b) za one koji nemaju nijednu posetu nakon hirurške intervencije (potpuno nedostajući podaci), predviđali smo kasniji ishod uz pomoć GLM na osnovu početne ozbiljnosti oboljenja i drugih prediktora od značaja (uzrast, udaljenost od mesta lečenja, stepen obrazovanja, itd.). Ukoliko je jedan pacijent imao nedostajuće podatke iz jedne posete, korišćene su prosečne imputirane vrednosti sa postojećom posetom. Tako da smo uvek koristili imputirane ili realne vrednosti u proseku (videti prilog 9).

3.4. Etički obziri

Nakon detaljnog informativnog razgovora sa ispitanicima o cilju i metodama istraživanja, svi pacijenti su potpisali informisani pristanak za učešće u ovoj studiji. Sprovođenje ove studije je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (Odluka br. 29/II-1). Saglasnost za korišćenje COMQ-12 upitnika u istraživanju je dobijena od sva tri istraživača koja su učestvovala u stvaranju originalne verzije COMQ-12 upitnika (*John S. Philips, Mark Haggard i Matthew Yung*).

4. REZULTATI

U prvom delu rezultata detaljno su prikazani rezultati validacije specifičnog COMQ-12 upitnika, u drugom delu smo se bavili procenom stabilnosti faktorske strukture COMQ-12 upitnika na ukupnom broju pacijenata (njih 246), kao i eksplanatornom faktorskom analizom opšteg SF-36 upitnika; a u trećem delu, su dati rezultati sluha pre i nakon izvedene hirurške intervencije na obolelom uvu, kao i osetljivost tj. senzitivnost specifičnog COMQ-12 upitnika na promenu.

4.1. Validacija specifičnog COMQ-12 upitnika

Ukupno 120 osoba (60 pacijenata sa postavljenom dijagnozom COM i 60 zdravih osoba nasumično odabranih među zaposlenima na klinici) je bilo uključeno u validaciju specifičnog upitnika COMQ-12 (85). Grupu pacijenata sa COM činilo je: 20 pacijenata sa neaktivnim mukoznim otitisom sa perforacijom na bubnoj opni, 21 sa aktivnom mukoznom formom bolesti i 19 sa vidljivim holesteatomom. Svi pacijenti sa COM su popunili upitnik u prvoj poseti otorinolaringologu i nakon 4 nedelje radi ispitivanja test-retest pouzdanosti upitnika.

4.1.1. Prihvatljivost

Prilikom kognitivnog debriefinga i inicijalnog pretestiranja COMQ-12 upitnika ustanovljeno je da nema dvosmislenih ili nejasnih pitanja. Svi pacijenti sa COM koji su pristali da učestvuju u istraživanju su popunili upitnik. Vreme potrebno za popunjavanje upitnika iznosilo je 10-15 minuta. Svih 60 pacijenata sa COM su odgovorili na sva pitanja, a od njih 12 (20%) je tražilo asistenciju prilikom odgovaranja; od toga njih 9 (15%) je tražilo pomoć prilikom čitanja upitnika i troje (5%) pri upisivanju odgovora.

4.1.2. Preliminarni deskriptivni parametri i diskriminatorska validnost

Na tabeli 2. prikazane su demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa COM i zdravih osoba (kontrola) tokom prve posete lekaru, koji su bili uključeni u validaciju COMQ-12 upitnika. Nije bilo statistički značajne razlike između studijske (60 pacijenata sa COM) i kontrolne grupe (60 zdravih osoba) u odnosu na uzrast ($t=0,446$, $df=118$; $p=0,657$), niti u raspodeli polova ($\chi^2=0,137$, $df=1$; $p=0,711$). Slično tome, nije postojala značajna razlika između aktivne i neaktivne forme bolesti u studijskoj grupi u odnosu na obe prethodno navedene varijable ($t=0,667$, $df=58$, $p=0,507$; $\chi^2=0,543$, $df=1$; $p=0,461$).

Glavna razlika u HL u početnim podacima, između dve aktivne grupe oboljenja (mukozne i skvamozne) i neaktivne grupe, je iznosila 20,687 na zahvaćenom uvu, i bila je skoro identična, 20,156 na lošijem. Standardna devijacija veličine efekta za prosečnu HL razliku na zahvaćenom uvu nasuprot izvedene grupne apsolutne varijabilnosti je veoma velika 1,56 SD ($t=5,685$; $p<0,001$).

Prosečni početni, sirovi, totalni skor na COMQ-12 upitniku u studijskoj grupi je bio 26,82 (SD 11,0) od maksimalnog skora 60, varirajući u opsegu od 5 do 46, sa prihvatljivo skoro normalnom distribucijom (Kolmogirov-Smirnov statistika 0,097, $p=0,200$; Shapiro-Wilks statistika 0,967; $p=0,098$). Tri grupe pacijenata su imale laku asimetriju i homogenu SD oko 10,0, tako da su obezbedile snažnu gradaciju u studijskoj populaciji. U kontrolnoj grupi, kod 60 zdravih osoba, konstatovana je ekstremno pozitivna asimetrija („*floor*” efekat sa samo nekoliko odgovora različitim od nule). Njihova prosečna vrednost skora je bila značajno niža (oko dve SD) od vrednosti koja je dobijena u grupi pacijenata sa neaktivnom formom bolesti ($Z=6,997$; $p<0,001$) i oko 3 SD niža od vrednosti dobijene u kombinovanoj vrednosti skora dobijenog u dvema grupama sa aktivnom formom bolesti ($Z=8,689$; $p<0,001$). Iako se dve aktivne grupe ne razlikuju značajno među sobom, one se razlikuju od neaktivne grupe. Ukoliko bismo govorili prethodnim jezikom „značajnosti”, značajna razlika u odnosu na aktivnosti bolesti je pouzdana u ovom uzorku ($t=3,67$; $df=58$; $p=0,001$) i još bitnije ima dovoljno veliku veličinu efekta (1,005 SD) da bismo zaključili da je validnost konstrukta pokazana i da bismo nastavili sa određivanjem i upotrebom faktorske strukture.

Tabela 2. Demografske i kliničke karakteristike od značaja pacijenata sa COM (60) i zdravih osoba (kontrola) (60) prilikom prve posete specijalisti (P1)

Karakteristike	Zdrave osobe (kontrola) N=60	Inaktivni COM N=20	Aktivni mukozni COM N=21	Aktivni skvamozni COM N=19
	\bar{X} (SD), asimetrija	\bar{X} (SD), asimetrija	\bar{X} (SD), asimetrija	\bar{X} (SD), asimetrija
Uzrast	43,52 (16,03), 0,153	44,20 (15,85), -0,180	45,47 (16,89), -0,173	36,47 (15,59), 0,891
Prosečni HL na uvu na kom pacijent bolje čuje		24,81 (11,83), 0,885	32,14 (16,74), 1,352	33,09 (21,46), 1,393
Prosečni HL na uvu na kom pacijent lošije čuje		38,89 (11,76), 0,745	59,76 (17,26), 2,255	59,34 (16,32), 0,698
Total skor COMQ-12	1,02 (1,88), 2,345	20,10 (8,40), 0,000	30,63 (9,99), -0,843	29,68 (11,75), -0,055
Trajanje bolesti %-ilna podela		50,0, 50,0	38,1, 61,9	36,8, 63,2
Nivo obrazovanja %-ilna podela	55,0, 45,0, 0	50,0, 45,0, 5,0	42,9, 52,4, 4,8	26,3, 68,4, 5,3

\bar{X} (SD) - prosečna vrednost \pm standardna devijacija, N – broj pacijenata, HL – nivo čujnosti; prosečna vrednost praga čistih tonova za vazдушnu provodljivost na 4 frekvencije od značaja za razumevanje govora data u decibelima (dB). Prijavljeno trajanje bolesti je predstavljeno kao podela bliska mediani od 8 godina, a nivo obrazovanja je dihotomizovan na grupu pacijenata sa osnovnom ili nižom srednjom školom, pa grupu sa srednjom školom i sa fakultetom, a potom su dati nedostajući podaci.

Procenat muškaraca i žena u studijskoj grupi pacijenata sa COM je bio 43,3% i 56,7% i procenat levostrane bolesti (na primer, kandidata za operaciju) je 51%. Na izgled viši nivo obrazovanja u grupi aktivne skvamozne forme bolesti u poređenju sa drugim grupama nije bio statistički značajan (Fišerov test tačne verovatnoće, dvosmerni, $p=0,16$). U svakoj varijabli standardne greške asimetrije su bile 0,512, 0,501, 0,524 za tri kliničke grupe i 0,309 za kontrole. U narednom tekstu, kada koristimo HL, uzimaćemo vrednosti pragova čistih tonova za vazдушnu provodljivost na zahvaćenom uvu, odnosno na uvu koje je kandidat za operaciju, jer ima veću vrednost za varijansu povezanu sa bolešću. Ovo je u stvari u većini slučajeva i uvo na kome pacijent lošije čuje. Iako naizgled postoje razlike, uzrast je ekstenzivno proučavan kao kontrolna kovarianta u analizi, ali nikada nije poboljšao pogodnost, odnosno prihvatljivost modela.

4.1.3. Interna konzistentnost i test-retest pouzdanost

U cilju procene pouzdanosti upitnika COMQ-12, 120 ispitanika (60 pacijenata sa COM i 60 zdravih) je popunilo upitnik prilikom prve posete specijalisti i nakon 4 nedelje ponovo. Inicijalna izračunavanja su vršena na nebodovanim pitanjima da bismo obezbedili bazu za kasnije skaliranje pitanja i ponderisanje. *Cronbach* alfa koeficijent, konvencionalni indeks konsistencije ili faktorske čistoće, koristi korelacije između pojedinih pitanja da bi reflektovao mešavinu pouzdanosti i validnosti. Za prvu posetu, on je iznosio 0,821, dosta iznad konvencionalnog minimuma za prag prihvatljivosti (5). *Cronbach* alfa tokom druge posete (4 nedelje kasnije) je bio samo neznatno bolji (0,84). Što se tiče test-retest pouzdanosti, vrednost intraklasnog korelacionog koeficijenta (ICC) između obe posete je iznosila 0,985 (95% interval poverenja: 0,975 do 0,991).

4.1.4. Eksplanatorna faktorska analiza i bodovanje pitanja

Da bismo ispitali odnose između pojedinih pitanja i dimenzije strukture COMQ-12 upitnika, principalna komponentna analiza i faktorska analiza su urađene na svim podacima. Svih 12 pitanja COMQ-12 upitnika je imalo dovoljno zasićenje (eng.

loading) na principalnoj komponenti, tako da su sva zadržana i uključena u ukupni skor (minimalno zasićenje za obe posete je imalo isto pitanje o zujanju u uvu: 0,429, 0,419, zahtevajući time dodatnu opreznost u smislu pripadanja i profilisanja, videti tabelu 5). Potom je korišćena ukupna ponderisana vrednost prve principalne komponente (eng. *Principal Component*, PC), jer daje precizniju metričku ocenu, a istovremeno je identična sirovom totalnom skoru i korelira sa njim visoko, čak i tokom prve posete ($r=0,997$). Prva PC takođe pruža validniju osnovu za kasniju optimizaciju doprinosa svakog pojedinačnog pitanja totalnoj vrednosti prve PC, skaliranjem intervala između pojedinačnih odgovora u jedinicama tog PC skora. Koristeći ukupnu PC, dobili smo skalirane vrednosti za svaki odgovor i tako smo bili u mogućnosti da uporedimo faktorske analize sa bodovanim odgovorima sa onim koji nisu, u cilju identifikacije najpodesnijeg faktorskog rešenja.

Tabela 3. Provizorne vrednosti skaliranih odgovora na pitanja u specifičnom COMQ-12 upitniku na 60 pacijenata sa COM tokom prve i druge posete

Nivoi odgovora	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
1	0,582	0,021	0,462	0,000	0,000	0,449	0,000	0,704	0,000	0,422	0,733	0,698
2	1,493	0,021	0,880	0,745	0,653	1,091	0,000	0,704	1,423	1,072	1,099	0,852
3	1,493	0,206	0,880	0,745	1,187	1,268	1,009	1,492	1,423	1,727	1,632	1,695
4	2,079	1,143	2,199	1,421	1,720	1,509	1,446	1,657	1,423	1,727	1,710	2,141
5	2,354	1,356	2,333	2,324	1,890	2,302	1,206	1,749	1,423	2,110	1,926	2,789

P1 – curenje iz uva, P2 – neprijatan miris iz uva, P3 – sluh kod kuće, P4 – sluh u buci, P5 – neprijatnost/bol, P6 – vrtoglavica, P7 – zujanje, P8 – ograničavanje dnevnih aktivnosti, P9 – neophodnost zabrane kvašenja uva, P10 – učestalost poseta lekaru, P11 – korišćenje lekova, P12 – opšti uticaj problema sa uvom na QoL. Sve unete vrednosti su dobijene iz vrednosti odgovora na pitanja iz 5 nivoa odgovora (0 - nikada, 1 – najmanje jednom u svaka 3 meseca, 2 – najmanje jednom svakog meseca, 3 – najmanje jednom nedeljno, 4 – u većini dana u nedelji i 5 – sve vreme) koji su ponudeni za 12 pitanja kada je učinjena njihova regresija nasuprot preliminarnog totalnog skora.

Zavisna varijabla je prva PC totalna vrednost (od $5 \times 12 = 60$, neskaliрана, ali i skalirana kontinuirano kao celi brojevi), za prosek obe posete, tako da u stvari imamo $1/120$ u zavisnoj varijabli. Primer kategorije nezavisne varijable znači prosečnu ocenu iz prve dve posete (P1 i P2 - nakon 4 nedelje). Svih 12 skaliranih regresija prikazanih u tabeli 3. su urađene individualno za izabrani set podataka npr. kombinovano poseta 1 i 2, uzimajući odgovore od 1-5 kao oznaku kategorije za njihove prosečne vrednosti u sirovom ukupnom skor (procenjene putem mapiranja regresije podataka, a ne kao cele aritmetičke vrednosti).

Značaj skaliranja je najbolje ilustrovan pogrešnim primerom, odnosno pogrešnom pretpostavkom koja se dobija kada se izvode zaključci na osnovu sirovih numeričkih vrednosti: da su intervali između različitih nivoa odgovora identični. Na primer, da li pretpostavljena vrednost od 1,0 između odgovora „4” i „5” u upitniku stvarno jednaka u razlikovanju sveukupne ozbiljnosti oboljenja bilo kom drugom jediničnom intervalu, na primer između „1” i „2”? Skalirane vrednosti pokazuju da je za tri četvrtine svih odgovora (izuzeci pitanje 4, 6 i 12), ovo netačno. Tako skaliranje može ispraviti očigledne „*floor*” i „*ceiling*” efekte u 9 od 12 pitanja, tabela 3 i dodatne informacije u prilogu 4. daju još primera za to.

Nakon toga smo upoređivali paralelne faktorske analize na neskaliраним i skaliranim verzijama pitanja da bismo došli do faktorskog rešenja koje najviše odgovara. Za neskaliране nivoe odgovora, 3 faktora su objasnila 63,25% varijabilnosti, a za skalirane vrednosti smo dobili sličnu vrednost, 62,90%, ali je vrednost treće rotirane *eigenvalue* porasla sa 1,766 na 1,854. Na osnovu pretpostavke da skaliranje može poslužiti da bi se delimično pomogli i slabiji faktori i da pouzdanost nije bila lošija na skaliranim podacima, odlučili smo se da prihvatimo skalirane podatke za određivanje najboljeg faktorskog rešenja u narednim analizama. Za neskaliране podatke, postojalo je 4 faktora sa *eigenvalue* $> 1,00$, ali za skalirane podatke postojala su samo tri u drugoj poseti.

Finalni model izbora u odluci između tro- i četvoro-faktorskog rešenja (na skaliranim i uprosečenim vrednostima na obe posete – P1 i P2, nakon 4 nedelje) je detaljno prikazano u prilogu 4. i tabeli br. 4. Ovo je rađeno na prosečenim vrednostima podataka iz obe posete, što je detaljno opravdano u prvom delu tabele priloga 4.

Tabela 4. Procenat varijabilnosti objašnjen pojedinačnim faktorima u tro i četvorofaktorskom rešenju dobijenom eksplanatornom faktorskom analizom

P1 3-FAK			P2 3-FAK			P12 prosek 3-FAK			P12 prosek 4-FAK		
Rotacija SS zasićenja			Rotacija SS zasićenja			Rotacija SS zasićenja			Rotacija SS zasićenja		
EV	% var.	Kum %var	EV	% var.	Kum %var	EV	% var.	Kum %var	EV	% var.	Kum %var
2,818	23,484	23,484	3,152	26,267	26,267	3,008	25,065	25,065	2,626	21,884	21,884
2,466	20,550	44,033	2,436	20,297	46,563	2,520	20,998	46,064	2,167	18,060	39,943
2,282	19,021	63,054	2,055	17,126	63,689	2,182	18,186	64,249	2,083	17,362	57,305
									1,744	14,531	71,836

P1 – prva poseta specijalisti, P2 – druga poseta nakon 4 nedelje, 3-FAK – tri faktora, 4-FAK – četiri faktora, EV = post-rotacione *eigenvalues*; one su tipično ravnomernije raspoređene u njihovim vrednostima nego pre rotacije, Kum %var = kumulativni procenat varijabilnosti objašnjene faktorskim skorovima, na primer dodajući postojeći apsolutni procenat objašnjene varijabilnosti prethodnom.

Prva dva polja pokazuju trofaktorsko rešenje na podacima iz obe posete odvojeno, ali su vrednosti za skaliranje bazirane na prosečnim vrednostima iz obe posete, čineći tako skaliranje identičnim kroz sva četiri polja iako se podaci razlikuju. U poslednja dva polja, sami podaci su dati kao prosek vrednosti iz obe posete, tako da su prikazani tro- i četvorofaktorsko rešenje na tim podacima. U glavnom tekstu, kao i u prilogu 4. se mogu naći objašnjenja zašto su preferirane prosečene vrednosti podataka između dve posete i trofaktorsko rešenje.

Tabela 5. Obrasci „zasićenja” faktora u ukupnom faktorskom rešenju dobijeni na osnovu podataka 60 pacijenata sa COM prema njihovim prosečnim vrednostima iz prve posete lekaru i posete nakon 4 nedelje

P	P1 3 faktora			P2 3 faktora			P12 prosek 3 faktora			P12 prosek 4 faktora			
	FAK1	FAK2	FAK3	FAK1	FAK2	FAK3	FAK1	FAK2	FAK3	FAK1	FAK2	FAK3	FAK4
1	0,199	0,242	0,669	0,251	0,168	0,732	0,222	0,221	0,705	<i>0,319</i>	0,250	0,686	-0,021
2	0,151	-0,012	0,764	0,081	0,146	0,791	0,120	0,073	0,791	0,191	0,079	0,781	-0,013
3	0,147	0,874	0,093	0,214	0,898	0,008	0,185	0,884	0,059	0,202	0,884	0,055	0,185
4	0,099	0,841	0,216	0,087	0,838	0,212	0,085	0,833	0,230	0,160	0,868	0,226	0,056
5	-0,008	0,536	<i>0,528</i>	0,109	0,622	<i>0,458</i>	0,062	0,600	<i>0,482</i>	-0,096	<i>0,454</i>	0,506	<i>0,489</i>
6	0,629	<i>0,377</i>	-0,080	0,663	0,229	-0,125	0,650	<i>0,342</i>	-0,128	<i>0,364</i>	0,135	-0,131	0,759
7	0,273	0,604	0,068	<i>0,337</i>	0,492	0,146	<i>0,310</i>	0,575	0,093	0,137	<i>0,439</i>	0,101	0,529
8	0,623	0,240	<i>0,343</i>	0,714	0,267	0,212	0,668	0,271	0,281	0,669	0,249	0,244	0,233
9	0,585	-0,034	<i>0,485</i>	0,661	-0,059	<i>0,377</i>	0,631	-0,040	0,429	0,485	-0,174	<i>0,409</i>	<i>0,468</i>
10	0,841	0,119	0,250	0,795	0,142	0,243	0,826	0,126	0,249	0,873	0,139	0,196	0,149
11	0,850	0,107	0,214	0,808	0,183	0,224	0,833	0,141	0,228	0,874	0,150	0,175	0,164
12	<i>0,307</i>	0,240	0,668	<i>0,481</i>	0,259	0,553	<i>0,398</i>	0,269	0,608	0,228	0,109	0,609	<i>0,537</i>

Visoka zasićenja (>0,45) koja identifikuju faktor su prikazana podebljanim slovima u tabeli, a *cross-loading* >0,30 je dat u kurzivu. Ukoliko prihvatimo *loading* od 0,45 ili više kao visok, ostaju nam sledeća visoka zasićenja koja identifikuju faktore:

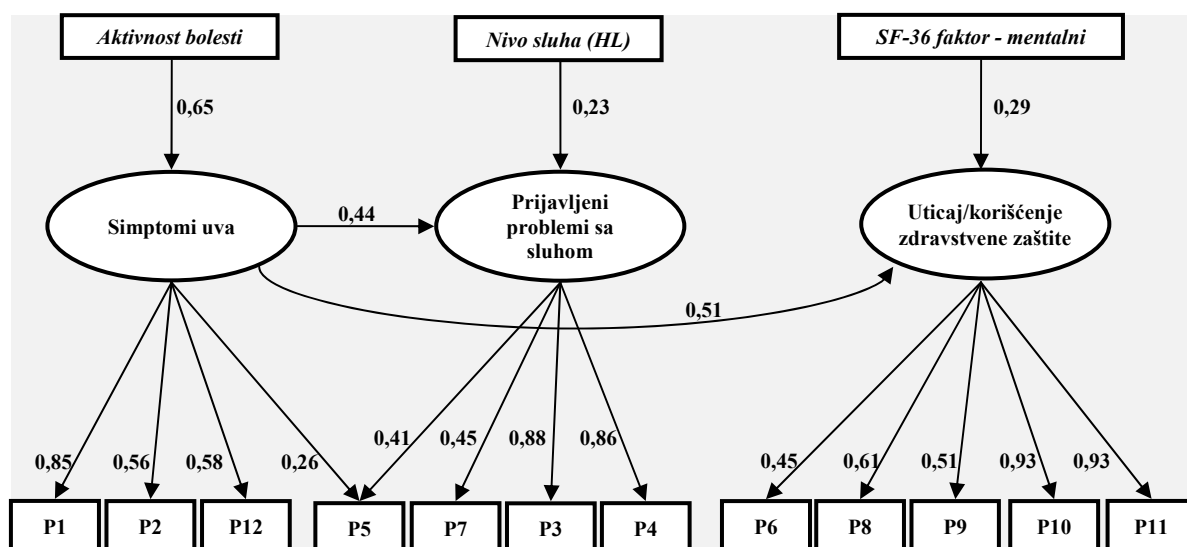
Faktor 1: uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene službe (p11 – upotreba lekova, p10 – učestalost poseta lekaru, p8 - ograničenja dnevnih aktivnosti, p6 - vrtoglavica, p9 - neophodnost restrikcije kvašenja uva);

Faktor 2: prijavljeni problemi sa sluhom (p3 - sluh kod kuće, p4 - sluh u buci, p5 – neprijatnost oko uva, p7 - zujanje u uvu);

Faktor 3: simptomi uva (p1 - curenje iz uva, p2 - prisustvo neprijatnog mirisa iz uva, p12 - ukupan uticaj na QoL, glavni *cross-loader* u SEM na Slici 2).

4.1.5. Sveobuhvatni prikaz validnosti konstrukta uključujući i konfirmatornu faktorsku analizu i „model puta” (eng. *path model*)

Kako u studijama sa srednjim ili velikim brojem ispitanika čak i trivijalne veličine efekta mogu biti od značaja, više se ne smatra dovoljnim da se samo govori o „značajnosti” neke očekivane korelacije ili razlike i da se to smatra dovoljnim za validaciju. Zato je CFA implementirana na podacima iz obe posete bazirajući se na SEM-u i koristeći SPSS dodatak - AMOS. CFA u donjoj polovini Slike 3. prikazuje strukturu COMQ-12 upitnika grafički i vrlo razumljivo, ali takođe omogućava i formalno testiranje gotovo ekvivalentnog trofaktorskog rešenja dobijenog uz pomoć EFA.



Slika 3. Kombinovana konfirmatorna faktorska analiza i kaskadni regresioni put implementiran u model strukturalne jednačine

Grafička konvencija za prikazivanje modela strukturalnih jednačina podrazumeva prikazivanje varijabli u pravougaonicima, dok se latentne varijable (u osnovi faktori) prikazuju kao elipse. „Zasićenja” na označenim varijablama (u našem slučaju, pitanja iz COMQ-12 upitnika) se prikazuju kao strelice. Za dodatnu jasnoću i jednostavnost mi smo ovde prikazali: a) tanje strelice „zasićenja” za značajne regresije, b) italizirane su vidljive varijable koje određuju validnost konstrukta i c) krug sa strelicom prikazuje

odnos greške za vidljive varijable. Ubačeni brojevi predstavljaju standardizovane regresione težinske koeficijente (eng. *Standardized Regression Weights*, SRWs), koji predstavljaju univerzalnu meru i jedan tip veličine efekta, sličan u konceptu faktorskim „zasićenjima” u prilogu 4, ali na drugačijoj skali. Nijedno ordinarno pitanje nema „zasićenje” sa SRW manjim od 0,45, osim pitanja 5 (nelagodnost/bol) koje ima 0,41 i pitanja 12 (opšti uticaj na QoL) sa 0,26, koja u stvari predstavljaju i *cross-loading* pitanja. To znači da sva pitanja markiraju faktore iz kojih proističu (latentne varijable – elipse). Jedna marginalna veza je preostala u prva dva CFA modela, interfaktorska korelacija između sluha i opšteg uticaja. Ipak, u trećoj CFA, kao i u celoj SEM ovo nije prikazano, jer je nepotrebno (u CFA) i nepoboljšava pogodnost modela (u SEM). Glavni kontrasti u snazi povezanosti se mogu videti unutar veza same validnosti konstrukta. Veliki SRW za aktivnost bolesti utiče na faktorski skor simptoma uva (0,65; $p < 0,001$), SF-36 ima umereni uticaj na aktivnosti i korišćenje zdravstvene službe (-0,29; $p = 0,013$) i oba pružaju kontrast malom i marginalnom SRW za HL na faktorski skor za prijavljene problem sa sluhom (0,234; $p = 0,066$).

Redovi u tabeli 6 sumiraju razmenu između dobre podobnosti i štedljivosti, jer četiri najjača *cross-loadera* su smanjena prvo na dva, potom samo na jedan od značaja (videti Sliku 3. za detalje). Ovo je urađeno u smanjenom redu veličine *cross-loadinga* (kao što je i preporučeno od tro-faktorskog rešenja EFA u prilogu 4), eliminacijom unazad. Takođe, u trećoj CFA je obrisana slaba i nepotrebna faktorska povezanost između generičkog uticaja i faktora prijavljeni problemi sa sluhom. Ovim smo dobili model za komparaciju u narednom koraku. Potom smo pretvorili model CFA u model strukturne jednačine dodavanjem (u gornjoj polovini slike) tri *a priori* veze validnosti konstrukta: a) aktivnost oboljenja utiče na simptome uva, b) SF-36 psihološkog zdravlja utiče na odgovore o dnevnim aktivnostima i korišćenju zdravstvene službe i c) izmereni HL utiče na prijavljene teškoće sa sluhom (slaba povezanost, $p = 0,066$, ali treba notirati da su p vrednosti koje su date u AMOS softveru podložne povezanostima koje su označene kao referentne, tako da je korisnije da se primeni opšti obzir marginalnosti ka SRWs ispod 0,28 sa ovom veličinom uzorka). Niz veza kao što su a, b i c se uobičajeno naziva „konceptualni model”, dok se faktorska analiza naziva „model merenja” i njihovo zajedničko ograničenje povećava validnost.

Tabela 6 pokazuje da je apsolutna podobnost ovog modela strukturne jednačine bila manje dobra nego što zahteva konvencionalni kriterijum, RMSEA (eng. *Root Mean Square Errorr Aproximation*, RMSEA) je poželjno da bude $\leq 0,10$ za „dobar”. Ovo je zbog toga što je visoku opštu asocijaciju (alfa) među komparabilnim pitanjima u upitniku koji su vidno konzistentni, veoma lako postići, uprkos što smo ovde pomerili granicu malog broja visoko „zasićenih” pitanja po svakom bodovanom faktoru (samo tri ili četiri), dovodeći tako do sirovosti same srži podataka. Takođe, kao što se može i očekivati iz literature, samo jedna od tri veze validnosti konstrukta (aktivnost oboljenja → simptomi uva) je jaka; sve sem jedne veze faktorskog „zasićenja” su jake, reflektujući na taj način konzistentnost između intrizički sličnih pitanja. Ipak, indeks permutacije govori u prilog strukturalnoj jedinstvenosti, zbog čega podloga modela u podacima nepovezanim sa upitnikom može biti procenjena kao dobra, iako sami podaci imaju svoja ograničenja.

Tabela 6. Podobnost četiri modela konfirmatorne faktorske analize i modela strukturalne jednačine (i kauzalni kaskadni putevi) COMQ-12 upitnika

	χ^2	df	RMSEA	AIC	Broj boljih modela pronađenih na 300 hiljada permutacija
CFA1	59,934	47	0,068	145,934	88
CFA2	64,037	49	0,072	146,037	24
CFA3	78,008	51	0,095	156,008	11
SEM	182,394	87	0,136	278,394	2

CFA – konfirmatorna faktorska analiza, SEM – model strukturnih jednačina, χ^2 - hi kvadrat test, df – stepeni slobode, RMSEA – *Root Square Errorr Aproximation*, AIC – *Akaike Information Criterion*.

Tabela 6 prikazuje brisanje marginalno „zasićenih” pitanja i dodavanje varijabli i veza za jednu SEM (kao na slici 3.) da bi se obogatila CFA sa vezama validnosti konstrukta, sa aktivnošću bolesti, HL, i SF-36. Značajnost χ^2 nije informativna (jer se podaci uvek visoko statistički značajno razlikuju od predikcija modela), ali χ^2 vrednosti su baza za računanje ostalih indeksa podobnosti modela. Niži stepen slobode (eng. *degrees of Freedom*, df) za CFA1 znači da postoji manje stepena slobode u rezidualnoj grešci, jer se više njih „troše” na veze za dobrobit podobnosti, tj. slaganja (eng. *Goodness of Fit*, GoF), praveći na taj način komplikovaniji, ali manje štedljiviji model (CFA 1 i 2 u poređenju sa CFA3). Najniža (najbolja) vrednost za RMSEA ovde je 0,068, predstavlja dobru podobnost, na granici sa odličnom (RMSEA<0,05) i sve veze sa „zasićenjem” su veoma visoko značajne sem slabijih *cross-loadera* (kandidata za eliminaciju). Ovo važi za prvu CFA sa četiri pitanja (pitanja 5, 6, 7, i 9) koja su *cross-loaderi* na drugi faktor, plus tri primećene veze interfaktorskih korelacija. Te veze su zatim smanjene na dve (CFA2), pa potom na jednu (CFA3, ovde je takođe izostavljena ne signifikantna veza između faktora prijavljeni problem sa sluhom i faktora uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene službe). Kao što je određeno kvalitetom EFA rešenja, sve ove CFA su veoma štedljive, sa težinskim ACI (eng. *Akaike Information Criterion*, ACI) koji podriva referentnu „saturisanu” vrednost od 180. SEM (poslednji red tabele 6) dodavanjem tri verovatno kauzalne veze u smislu aktivnosti oboljenja, HL i SF-36 mentalnog blagostanja koji je određen ponovo za ovaj uzorak, dolazi veoma blizu apsolutne štedljivosti (Akaike AIC 278,394), ali sa *cross-loadingom* 5-og pitanja na simptome uva (p=0,085).

4.1.6. Pouzdanost sa osnovnom komponentom i faktorsko skaliranje

Tabela 7 prikazuje bodovanu test-retest pouzdanost za težinski total skor prve osnovne komponente (PC) i za pojedinačne faktorske skorove, koji su usvojeni iz EFA. Skaliranje premošćuje bilo kakvu razliku u dvema posetama (prvi put i nakon četiri nedelje) efikasno, dajući preferiranu izvedenu formulu iz obe kombinovane posete kao jedinu bazu za pojedinačne podatke iz svake posete. Dok je pouzdanost u smislu preciznosti merenja ograničena na tri ili četiri stavke, pouzdanost u smislu stabilnosti test-retest odgovora kod ovih pacijenata je evidentno visoka.

Tabela 7. Test-retest pouzdanost totalnog i faktorskih subskorova iz eksplanatorne faktorske analize pre i posle skaliranja na osnovu podataka dobijenih na 60 pacijenata sa COM prilikom prve i druge posete (nakon 4 nedelje)

Skaliranje & bodovanje pitanja	Sirovi totalni neskalinani	1 st PC totalni skalirani	Skalirani Uticaj*	Skalirani Prijavljeni problemi sa sluhom	Skalirani Simptomi uva
Skalirani i bodovani kao faktori	0,989	0,983	0,968	0,924	0,944
Skalirani, ali bodovani kao odvojene stavke koristeći pitanja sa visokim „zasićenjem”	-----	-----	0,985	0,932	0,963

Sve pouzdanosti prevazilaze zahteve za praktičnu primenu, čak i one za pojedinačne faktore. Šire implikacije o pouzdanosti su date u Diskusiji ovog rada.

* Uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite; ime je dato u skraćenom obliku zbog formatiranja

4.1.7. Validnost sadržaja i konstrukta

Jedan od načina u ovom istraživanju da ispitamo i konvergentnu validnost COMQ-12 upitnika je bio da uporedimo korelaciju njegovog generičkog faktora (uticaj: restrikcije u aktivnostima/korišćenje zdravstvene zaštite) sa subdomenima upitnika SF-36. Dobijeni rezultati za mentalnom subfaktorom SF-36 su bili značajno povezani sa prvim faktorom COMQ-12 upitnika.

Da bi još više dokazali validnost konstrukta, ispitali smo uz pomoć CFA korelaciju stanja sluha pacijenata (izmereni HL na audiometriji) na obolelom uvu sa drugim

faktorom (prijavljeni problemi sa sluhom) koji je pokazao značajno slabiju povezanost, kao i kliničku procenu stanja uva sa trećim faktorom (simptomi uva) koji je pokazao značajniju povezanost.

4.2. Procena stabilnosti faktorskog rešenja specifičnog COMQ-12 upitnika i eksplanatorna faktorska analiza opšteg SF-36 upitnika

U drugom delu našeg istraživanja je sprovedeno detaljnije ispitivanje psihometrijskih karakteristika specifičnog COMQ-12 upitnika na većem broju ispitanika. Ukupno 246 ambulantnih i hospitalizovanih pacijenata Klinike za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije kod kojih je postavljena dijagnoza hroničnog zapaljenja srednjeg uva tokom perioda trajanja studije, je popunilo COMQ-12 upitnik i SF-36 pri prvom pregledu i njihovi rezultati su korišćeni u daljem istraživanju za dodatnu potvrdu validnosti konstrukta COMQ-12 upitnika i održivost tro-faktorskog rešenja u EFA i CFA koje su dobijene inicijalno na manjem uzorku. Takođe učinjena je EFA na podacima opšteg SF-36 upitnika radi dobijanja dva kompozitna skora.

4.2.1. Eksplanatorna i konfirmatorna faktorska analiza kao potvrda validnosti konstrukta COMQ-12 upitnika

Za odabir najpodesnijeg faktorskog rešenja smo koristili podatke svih ispitanika koji su ispunili upitnik (njih 246) i uradili smo i eksplanatornu i konfirmatornu faktorsku analizu na tim rezultatima. Od značaja je napomenuti da je analiza rađena kako na neskalinanim, tako i na skaliranim rezultatima (detalji skaliranja i bodovanja su detaljno objašnjeni u metodologiji, u prvom delu rezultata, kao i u prilogu 4), ali smo je uradili i na skaliranoj derivaciji prosečenih vrednosti iz prve posete specijalisti i kontrolne posete nakon 6 meseci (Poseta 3, P3 u daljem tekstu). Prikupljeni su podaci za 142 pacijenta koji su imali podatke pre i nakon 6 meseci od operacije, i primetili smo da je potreba da se podaci kolapsiraju, odnosno udružuju pri skaliranju, veća za P3 nego za P1. Na nivou sadržaja, postoji nešto u samoj prirodi intervencije što vodi odstupanju u odgovorima pacijenata, što nije postojalo u podacima iz posete 2 (retest, nakon 4 nedelje). Uobičajeno je da korisnici i tvorcii upitnika ne obraćaju mnogo pažnje na ovu

pojavu, ali ako se bodovanje bazira samo na obrascima pre intervencije (u našem slučaju podaci iz P1), efekti nakon intervencije neće biti dobro predstavljeni i instrument će biti manje precizan za podatke nakon intervencije i samim tim i manje osetljiv. Smatrali smo da ukoliko ne proučimo sve varijante skaliranja podataka zajedno, bodovanje upitnika neće biti efikasno i neće na pravi način prikazati sve karakteristike rezultata. Tabela sa detaljima testa permutacija kojim smo se vodili pri odabiru najpodesnije derivacije podataka je data u prilogu 5.

Tabela 8. Dobijena trofaktorska rešenja za COMQ-12 upitnik na osnovu podataka dobijenih od 246 pacijenata pomoću eksplanatorne faktorske analize za tri navedene derivacije podataka

	P1 neskaliрана derivacija			P1 skalirana derivacija			P13 prosečna skalirana derivacija		
	FAK1	FAK2	FAK3	FAK1	FAK2	FAK3	FAK1	FAK2	FAK3
P1	0,198	0,217	0,836	0,196	0,211	0,846	0,154	0,220	0,835
P2	0,134	0,119	0,886	0,125	0,112	0,888	0,070	0,139	0,914
P3	0,827	0,056	0,005	0,832	0,063	-0,008	0,817	0,185	0,090
P4	0,857	0,035	0,056	0,858	0,048	0,062	0,818	0,114	-0,014
P5	0,625	0,178	0,178	0,663	0,166	0,119	0,562	0,145	0,281
P6	0,429	0,180	0,181	0,431	0,168	0,223	0,354	0,041	0,327
P7	0,626	0,164	0,086	0,635	0,155	0,123	0,663	0,104	0,071
P8	0,229	0,589	0,076	0,203	0,610	0,103	0,360	0,565	0,065
P9	-0,072	0,635	0,199	-0,074	0,652	0,201	0,127	0,550	0,220
P10	0,168	0,780	0,041	0,189	0,788	0,009	0,041	0,810	0,081
P11	0,260	0,760	0,122	0,251	0,769	0,114	0,122	0,824	0,085
P12	0,520	0,434	0,219	0,531	0,436	0,215	0,526	0,444	0,294

P1 – prva poseta specijalisti, P3 – poseta nakon 6 meseci od operacije, FAK1 – Prijavljeni problem sa sluhom, FAK2 – uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite, FAK3 – simptomi uva. P1 – curenje iz uva, P2 – neprijatan miris iz uva, P3 – sluh kod kuće, P4 – sluh u buci, P5 – neprijatnost/bol, P6 – vrtoglavica, P7 – zujanje, P8 – ograničavanje dnevnih aktivnosti, P9 – neophodnost zabrane kvašenja uva, P10 – posete lekaru, P11 – korišćenje lekova (uključujući i topikalnu terapiju), P12 – opšti uticaj problema sa uvom na QoL.

Prilikom izvođenja EFA na sve tri varijante podataka (neskalirani podaci iz prve posete, skalirani podaci iz prve poste i skalirana derivacija podataka dobijena na osnovu prosečnih vrednosti odgovora pre i nakon 6 meseci od hirurške intervencije na obolelom uvu) dobijeno je ponovo trofaktorsko rešenje kao najpodesnije, s tim što su neka od pitanja promenila svoju faktorsku pripadnost, što se i moglo očekivati nakon učinjene hirurške intervencije na obolelom uvu.

Boldovane vrednosti date u tabeli 8 su u stvari pojedinačna pitanja koja su promenila faktorsku pripadnost na većem uzorku i data su radi uporedne analize. Takođe, u tabeli 9 su dodatne informacije na kojima se bazirala odluka za preporuku najpodesnijeg faktorskog rešenja. Kao što se može primetiti, dva pitanja (pitanje br. 6 i 12) koja su promenila faktorsku pripadnost tokom obrade na većem uzorku se posebno ističu, i to su ista pitanja koja su bila i najznačajniji *cross-loaderi* tokom validacije upitnika. Pitanje 6, inicijalno je pripadalo drugom faktoru, ali sada je u prvom, i pitanje 12, koje se odnosi na opšti uticaj simptoma uva na kvalitet života (iako mu je „zasićenje” na prvom faktoru 0,531, i dalje je prisutno značajno zasićenje i na drugom od 0,436, detalje videti u tabeli 8).

Tabela 9. Razlike između faktorskih rešenja za 246 pacijenata za neskalinane i skalirane podatke iz prve posete specijalisti, kao i za prosečene vrednosti 142 pacijenta pre (P1) i 6 meseci nakon (P3) hirurške intervencije

↓ Indeks \ Rešenje→	P1 neskalirano (N=246)	P1 skalirano (N=246)	P13 skalirano (N=142)
% varijabilnosti za trofaktorsko rešenje	56,821	58,155	57,271
Poslednja rotirana <i>eigenvalue</i>	1,670	1,698	1,886
Eigenvalue za 1 PC (total)	4,129	4,184	4,166
asimetrija PC	0,187	0,199	0,145
asimetrija prvog faktora - prijavljeni problemi sa sluhom	0,124	0,305	0,037
asimetrija drugog faktora – aktivnosti/uticaj	0,182	0,144	0,196
asimetrija trećeg faktora – simptomi uva	0,191	0,145	0,144
<i>5 relevantnih „zasićenja” na faktoru</i>			
Neprijatnost/bol u okolini uva	0,178	0,119	0,281
Opšti uticaj problema sa uvom	0,219	0,215	0,294

↓ Indeks \ Rešenje→	P1 neskalirano (N=246)	P1 skalirano (N=246)	P13 skalirano (N=142)
Vrtoglavica	0,181	0,223	0,327
Neprijatan sekret iz uva	0,886	0,888	0,914
Curenje iz uva	0,836	0,846	0,835

Kao što se može videti iz tabele 9, najpodesnije faktorsko rešenje je u našem uzorku rešenje sa skaliranim vrednostima iz prve poste sa odgovorima svih ispitanika (246), imajući u vidu prethodno iznete parametre za odabir najpodesnijeg rešenja: najveći procenat objašnjene varijabilnosti, najviša vrednost *eigenvalue* za PC, najmanja „zasićenja”, odnosno *cross loading* i prisustvo bar tri „zasićena” pitanja po svakom pojedinačnom faktoru. Tako da je doneta odluka da se to faktorsko rešenje, kao i njegova tri subfaktora preporučuje za dalju kliničku upotrebu i koristi u daljem prikazivanju rezultata.

Definitivna tri domena COMQ-12 upitnika bazirana skaliranim podacima svih pacijenata tokom prve posete lekaru specijalisti su dakle:

1. **Prijavljeni problemi sa sluhom** (koji uključuje pitanja broj 3 – sluh kod kuće, 4 – sluh u buci, 5 – neprijatnost/bol, 6 – vrtoglavica, 7 – zujanje i 12 – opšti uticaj problema sa uvom na QoL);
2. **Uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite** (koji uključuje pitanja broj 8 – ograničavanje dnevnih aktivnosti, 9 – neophodnost zabrane kvašenja uva, 10 – učestalost poseta lekara i 11 – korišćenje lekova);
3. **Simptomi uva** (koji uključuje pitanja broj 1 – curenje iz uva, 2 – prisustvo sekreta neprijatnog mirisa iz uva).

Učinjena je i CFA na skaliranim vrednostima podataka iz prve posete otorinolaringologu svih 246 pacijenata na identičan način koji je detaljno opisan u prvom delu rezultata (videti tabelu 6.). Detalji i varijable od značaja za 4 CFA u kaskadnom SEM putu su date u tabeli 10. Ova tabela reflektuje brisanje marginalno „zasićenih” pitanja i dodavanje varijabli i veza da bi se obogatila CFA sa vezama validnosti konstrukta, sa aktivnošću bolesti, HL, i SF-36. U prvom modelu CFA je uklinjen slabiji *cross-loading* šestog pitanja na simptome uva i dodate su veze sa dva faktora SF-36 upitnika (mentalni i fizički), u drugom modelu CFA je uklonjena veza

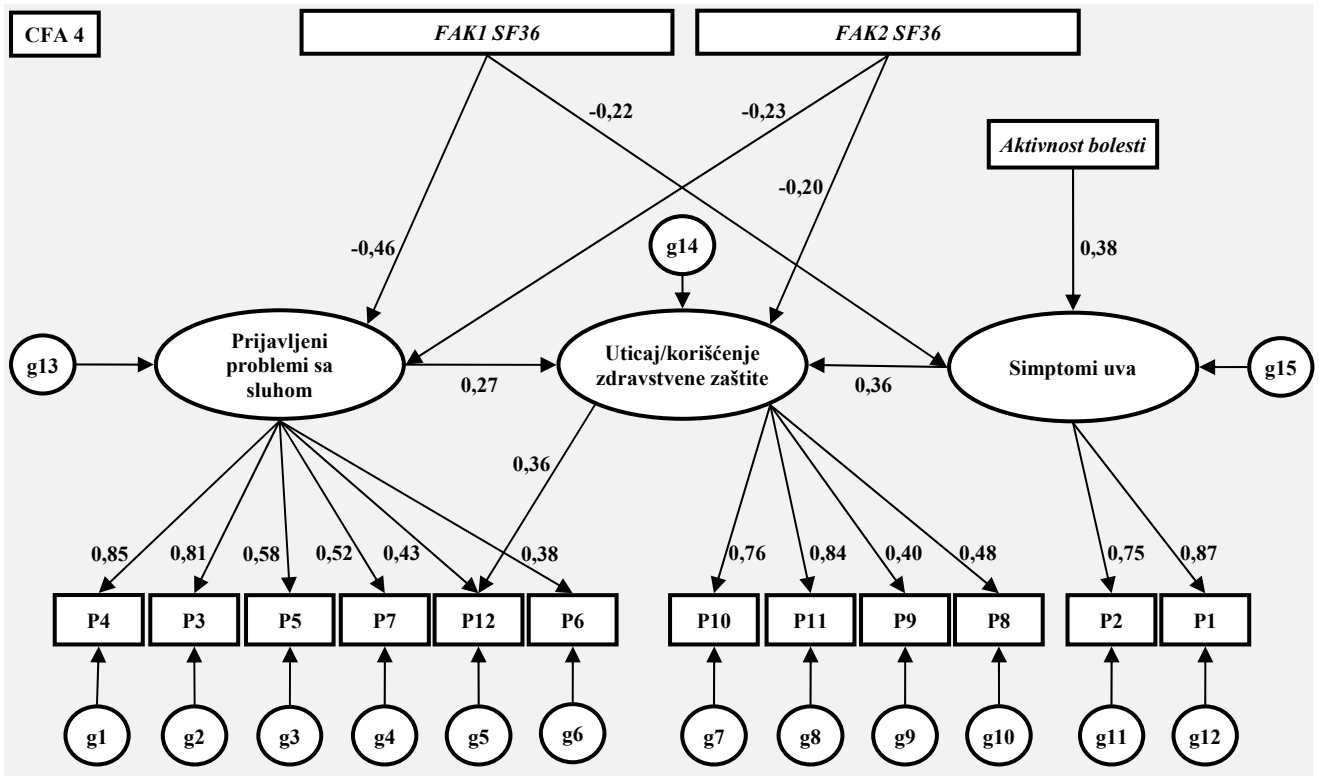
drugog, fizičkog faktora SF-36 upitnika sa faktorom simptomi uva na COMQ-12 upitniku, u trećem modelu CFA je uklonjena veza između prvog i drugog faktora na COMQ-12 upitniku (prijavljeni problemi sa sluhom i uticaj na dnevne aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite) i konačno u četvrtom modelu CFA je uklonjena veza između HL na obolelom uvu i prvog faktora COMQ-12 upitnika (prijavljeni problemi sa sluhom). Tabelarni prikazi sve CFA i vrednosti korespondirajućih standardizovanih težinskih regresionih koeficijenata se mogu pronaći u prilogu broj 6.

Tabela 10. Podobnosti modela sve 4 konfirmatorne faktorske analize koje su učinjene na skaliranim podacima iz prve posete otorinolaringologu na ukupnom broju ispitanika (246)

	χ^2	df	RMSEA	AIC	AIC sat	N permutacija
CFA1	297,205	97	0,092	407,205	304,000	0/300k
CFA2	298,262	98	0,091	406,262	304,000	0/300k
CFA3	303,027	99	0,092	409,027	304,000	0/300k
CFA4	250,636	85	0,089	350,636	270,000	0/300k

Ponovo se naglašava da značajnost χ^2 nije informativna, ali χ^2 vrednosti su baza za računanje ostalih indeksa podobnosti modela. Niži stepen slobode (df) za CFA1 i CFA 4 znači da postoji manje stepena slobode u rezidualnoj grešci, jer se više njih „troši” na veze za dobrobit podobnosti, tj. slaganja (eng. *Goodness of Fit*, GoF), praveći na taj način komplikovaniji, ali manje štedljiviji model. Najniža (najbolja) vrednost za RMSEA ovde je 0,089 za CFA 4 i predstavlja dobru podobnost (kriterijum $RMSEA < 0,05$), sve veze sa „zasićenjem” su veoma visoko značajne sem slabijih cross-loadera (kandidata za eliminaciju). Kao što je određeno kvalitetom EFA rešenja, sve četiri prikazane CFA u prilogu 6 su veoma štedljive, sa težinskim ACI (*Akaike Information Criterion*, eng.) koji podriva referentnu „saturisanu” vrednost od 270 (tj.

razlika za CFA 4 iznosi 80,636 što je u ovom primeru najniža razlika i govori u prilog najboljeg modela). Na slici 4 je dat grafički prikaz CFA 4 kao marginalno najbolje za podatke dobijene na ovom uzorku pacijenata.



Slika 4. Najpodesnija konfirmatorna faktorska analiza COMQ-12 upitnika dobijena na osnovu skaliranih podataka dobijenih tokom prve posete lekaru specijalisti

P1,2,3...- pitanja na COMQ-12 upitniku, g – greška, FAK1 – mentalni skor na SF-36, FAK2 – fizički skor na SF-36 upitniku. Grafička konvencija za prikazivanje modela strukturnih jednačina podrazumeva prikazivanje varijabli u pravougaonicima, dok se latentne varijable (u osnovi faktori) prikazuju kao elipse. "Zasićenja" na označenim varijablama (u našem slučaju, pitanja iz COMQ-12 upitnika) se prikazuju kao strelice. Ubačeni brojevi predstavljaju standardizovane regresione težinske koeficijente (*Standardized Regression Weights*, eng. SRWs), koji predstavljaju univerzalnu meru i tip veličine efekta, sličan u konceptu faktorskim "zasićenjima", ali na drugačijoj skali. Nijedno ordinarno pitanje nema "zasićenje" sa SRW manjim od 0,45, osim pitanja 6 (nelagodnost/bol) sa 0,38, pitanja 9 (nemogućnost kvašenja uva) koje ima 0,40 i pitanja 12 sa 0,43, koja u stvari predstavljaju i glavna cross-loading pitanja. Veliki SRW za aktivnost bolesti utiče na faktorski skor simptoma uva (0,38; $p < 0,001$) i dva skora SF-36 imaju umereni uticaj na aktivnosti i korišćenje zdravstvene službe (-0,20).

Kao dodatna potvrda validnosti konstrukta izabranog faktorskog rešenja specifičnog COMQ-12 upitnika u tabeli 12 se može uočiti visoko statistički značajna povezanost prvog faktora COMQ-12 upitnika (prijavljeni problemi sa sluhom) sa izmerenim HL na obolelom uvu pre operacije, a potom i drugog, semigeneričkog faktora COMQ-12 upitnika (restrikcija dnevnih aktivnosti/korišćenje zdravstvene službe) sa mentalnim i sa fizičkim faktorom SF-36 upitnika. Možemo smatrati da je validnost konstrukta COMQ-12 upitnika pokazana i na većem uzorku, kao što je to bio slučaj i na manjem broju ispitanika tokom proseca validacije.

Tabela 12. Vrednosti regresionih koeficijenata za podatke svih 246 pacijenata koji su skalirani uz pomoć prosečnih vrednosti podataka iz prve poste otorinolaringologu

Faktori			B	SE	C.R.	P vrednost
Simptomi uva	<---	Aktivnost oboljenja	0,686	0,128	5,346	***
Prijavljeni problemi sa sluhom	<---	Prosečni HL na obolelom uvu	0,010	0,003	3,168	0,002
Uticaj na aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite	<---	Mentalni skor SF-36	-0,226	0,061	-3,725	0,001
Prijavljeni problemi sa sluhom	<---	Simptomi uva	-0,016	0,063	-0,260	0,795
Uticaj na aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite	<---	Simptomi uva	-0,010	0,061	-0,169	0,866
Uticaj na aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite	<---	Fizički skor SF-36	-0,209	0,061	-3,432	0,002

B – koeficijent, SE – standardna greška.

4.2.2. Eksplanatorna i konfirmatorna faktorska analiza radi najboljeg skorovanja i najtačnije upotrebe SF-36 upitnika

Na učinjenoj EFA SF-36 upitnika sa podacima dobijenim od 246 pacijenata tokom prve posete lekaru specijalisti, prve tri nerotirane *eigenvalues* su 15,027%, 2,796% i 1,787% i ukupni procenat objašnjene varijanse iznosi 54,47%. Strmi pad viđen nakon prvog faktora (prve principalne komponente, vrednost oko 15,03) ka drugom (vrednost 2,8)

pokazuje da jednodimenzionalno rešenje je prirodno i bez ispitivanja njegove validnosti tamo gde je to poželjno u naučne svrhe. Detaljna SEM analiza sa informacijama od značaja za odabir dvofaktorskog nad trofaktorskim rešenjem (treći faktor nastaje kao podela fizičkog kompozitnog skora na dva faktora, tj. u trećem se izvajaju samo pitanja koja se tiču fizičke aktivnosti) je data u tabeli 13.

Tabela 13. Detalji modela strukturalne jednačine i konfirmatorne faktorske analize za odabir najboljeg rešenja SF-36 upitnika

	RMS EA	AIC	AIC sat	N perm	SRW i p vrednosti				
					Sluh LV sa SF-36 LV	Uticaj LV sa SF-36 LV	SF36 LV sa SF36 F1	SF36 LV sa SF36 F2	SF36 LV sa SF36 F3
2-F rešenje	0,096	430,523	304,00	0/300k	-0,845 p<0,001	-0,535 p=0,006	0,419 p=0,002	0,236	
3-F rešenje sa 2 faktora	0,096	431,746	304,00	0/300k	-0,889 p<0,001	-0,458 p=0,003	0,305 p<0,001	0,355	-
3-F rešenje sa 3 faktora	0,091	461,224	340,00	0/300k	-0,858 p<0,001	-0,513 p=0,001	0,303 p<0,001	0,351	0,135 p<0,001

RMSEA – *Root Mean Square Error Aproximation*, AIC – *Akaike Information Criterion*, AIC sat – saturisani AIC, N perm – broj permutacija, LV – latentna varijabla, Sluh – prvi faktor COMQ-12 upitnika (prijavljeni problemi sa sluhom), Uticaj – drugi faktor COMQ-12 upitnika (uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite) i F1, 2 i 3 – prvi, drugi i treći ekstrahovani faktor SF-36 upitnika.

Prikazana su tri dobra modela, sva tri sa prihvatljivim slaganjem (RMSEA<0,10). Možemo reći da je poslednji model samo marginalno najbolji. Uobičajeno je da marker „zasićenja” za latentne varijable imaju visoke vrednosti SRW (>0,6) i da značajne veze imaju manje vrednosti (<0,4). Ovde vidimo suprotnu situaciju. Imajući u vidu ukupni koncept SF-36 upitnika i njegovih faktora, oni imaju samo umerena zasićenja u našem faktorskom rešenju (videti tabelu 14 u daljem tekstu), nešto ispod onih koji se smatraju značajnim za semigenerički uticaj (uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite). Ovo je jedna od indikacija da postoji posebna relacija između prijavljenog sluha i QoL. Bonferroni scenario je značajan samo za drugi faktor COMQ-12 upitnika, gde se očekuje korelacija i gde nije iznenađujuća. Za prvi i treći COMQ-12 faktor gde

se korelacije sa proksimalnim simptomima bolesti i generičkim QoL ne očekuju, najjednostavnije je prihvatiti p vrednost od 0,005 za značajnu.

Dvo-faktorsko rešenje koje dobijeno uz pomoć EFA je preferirano u našem istraživanju, jer u stvari visoko korelira sa originalnim mentalnim i fizičkim komponentnim skorom SF-36 upitnika (Phi koeficijent slaganja iznosi 0,89). U tabeli 14 je prikazana faktorska analiza i vrednosti „zasićenja” pojedinačnih pitanja za svaki od prihvaćena dva faktora. Prvi faktor u potpunosti odgovara po sadržaju mentalnom kompozitnom skoru koji je originalno publikovan, dok drugi faktor sadrži pitanja koja pripadaju fizičkom kompozitnom skoru sa umerenim stepenom *cross-loadinga*.

Tabela 14. Dvo-faktorska eksplanatorna faktorska analiza pitanja SF-36 upitnika sa *Varimax* rotacijom

Pitanja na SF-36 upitniku	Faktor 1 Mentalni	Faktor 2 Fizički
Pitanje 28	0,763	0,175
Pitanje 24	0,750	0,062
Pitanje 26	0,730	-0,183
Pitanje 27	-0,728	-0,307
Pitanje 30	-0,715	-0,160
Pitanje 20	-0,695	-0,315
Pitanje 23	-0,695	-0,244
Pitanje 25	0,687	0,179
Pitanje 29	0,686	0,181
Pitanje 32	0,671	0,367
Pitanje 31	0,666	0,291
Pitanje 13	0,608	0,403
Pitanje 17	0,607	0,394
Pitanje 19	0,584	0,267
Pitanje 18	0,578	0,331
Pitanje 36	-0,570	-0,254
Pitanje 22	-0,566	-0,507
Pitanje 14	0,557	0,486

Pitanja na SF-36 upitniku	Faktor 1 Mentalni	Faktor 2 Fizički
Pitanje 21	-0,523	-0,469
Pitanje 16	0,505	0,462
Pitanje 1	-0,452	-0,374
Pitanje 35	0,395	0,257
Pitanje 2	-0,366	-0,151
Pitanje 34	-0,334	-0,066
Pitanje 10	0,150	0,814
Pitanje 4	0,226	0,762
Pitanje 9	0,236	0,761
Pitanje 11	0,130	0,754
Pitanje 5	0,227	0,738
Pitanje 6	0,273	0,723
Pitanje 7	0,127	0,699
Pitanje 3	0,315	0,698
Pitanje 8	0,357	0,649
Pitanje 12	0,224	0,614
Pitanje 15	0,476	0,497
Pitanje 33	0,184	0,345

Podebljanim slovima su data „zasićenja” koja odgovaraju svakom pojedinačnom faktoru, a kurzivom su označena „zasićenja” koja su *cross-loaderi*. Kao što se vidi 6 pitanja imaju visoko „zasićenje” na oba faktora i to su u stvari najznačajniji *cross-loaderi* (pitanja 1, 13, 14, 15, 16, 21, 22 i 35). To su pitanja koja pripadaju domenima opšteg zdravlja (GH), telesnog bola (BP) i domenu fizičke uloge (RP) tako da je donekle i razumljiv stepen *cross-loadinga*, jer je veoma jasno na koji način ovi domeni mogu uticati i na mentalni i na fizički domen individue.

Detalje trofaktorskog rešenja i način na koji se drugi faktor deli, ukoliko se ekstrahuju tri faktora, videti u prilogu 7.

4.3. Ispitivanje kvaliteta života pacijenta sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva uz pomoć COMQ-12 i SF-36 pre i posle hirurškog lečenja

4.3.1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike od značaja kod pacijenata sa dijagnozom COM

U trećem delu analizirali smo procenu kvaliteta života 167 pacijenata koji su imali operaciju na obolelom uvu tokom perioda praćenja. Nakon 6 meseci praćenja, od inicijalnih 167 pacijenata, 144 pacijenta (86,23%) su se pojavila na kontroli i popunili upitnike, od toga smo imali kompletne podatke za njih 142 (85%). A nakon godinu dana 119 pacijenata (71,26%) se pojavilo na kontroli i popunilo upitnike, ali samo za 114 pacijenta smo imali kompletne rezultate sluha, i kompletirane i popunjene vrednosti na svim pitanjima iz oba upitnika (68,26%).

Na tabelama 15 i 16 su date osnovne demografske i kliničke karakteristike svih pacijenata kod kojih je postavljena dijagnoza COM (N=246) i pacijenata koji su operisani (N=167) i onih koji nisu (N=79).

Tabela 15. Osnovne demografske i kliničke karakteristike od značaja kod svih pacijenata kojima je postavljena dijagnoza COM (N=246)

Parametri		Pacijenti sa COM (N=246)
Uzrast ($\bar{X} \pm SD$; Medijana, min-max)		41,6 \pm 15,7; 41,0, 18-77
Pol	Muški	116 (47,2%)
	Ženski	130 (52,8%)
Obolela strana	Leva	125 (50,8%)
	Desna	121 (49,2%)
Lateralnost	Unilateralna bolest	178 (72,4%)
	Bilateralna bolest	68 (27,6%)

Parametri		Pacijenti sa COM (N=246)
Aktivnost bolesti	Neaktivni mukozni	81 (32,9%)
	Aktivni mukozni	71 (28,9%)
	Aktivni skvamozni	94 (38,2%)
Prethodne operacije	Bez prethodnih operacija	163 (66,3%)
	Prethodna operacija na obolelom uvu	59 (24,0%)
	Prethodna operacija na drugom uvu	11 (4,5%)
	Prethodne operacije na oba uva	13 (5,3%)
Trajanje oboljenja	1-8 godine	99 (40,2%)
	8-32 godine	137 (55,7%)
	Nedostajući podaci	10 (4,1%)
Nivo obrazovanja	Osnovna škola i niža srednja škola	94 (38,2%)
	Srednja, viša škola i fakultet	117 (47,6%)
	Nedostajući podaci	35 (14,2%)
Ukupan skor na COMQ-12 ($\bar{X}\pm SD$)*		25,4±11,1
HL na zahvaćenom uvu ($\bar{X}\pm SD$)**		54,9±19,0
HL na drugom uvu ($\bar{X}\pm SD$)**		32,2±18,2
PTA za BC na zahvaćenom uvu ($\bar{X}\pm SD$)**		27,2±14,0
PTA za BC na drugom uvu ($\bar{X}\pm SD$)**		22,1±10,9
ABG ($\bar{X}\pm SD$)**		27,7±9,8
** Sve vrednosti za sluh su date u decibelima.		

$\bar{X}\pm SD$; Med, min-max – srednja vrednost \pm standardna devijacija; medijana, minimalna vrednost – maksimalna vrednost, * ukupan skor na COMQ-12 upitniku se odnosi na sirovi skor, a ne na njegovu PC, HL – nivo čujnosti, PTA – *Pure Tone Average*, BC – koštana provodljivost tonova, ABG – koštano-vazдушna pukotina ili zjap.

Gotovo 2/3 pacijenata koji su uključeni u ovo istraživanje je već imalo neku od operacija na srednjem uvu, a čak 30% njih je imalo i bilateralnu bolest. Što se tiče aktivnosti oboljenja vidimo da je i ovde, kao i u prvom delu istraživanja aktivnost bolesti gotovo ravnomerno raspoređena. Početni rezultati sluha na zahvaćenom uvu su lošiji, što samo govori u prilog da se naši pacijenti javljaju u kasnijim stadijumima oboljenja (kod gotovo 56% pacijenata bolest je trajala duže od 8 godina).

Tabela 16. Osnovne demografske i kliničke karakteristike, kao i ukupan skor na COMQ-12 upitniku, pacijenata koji su imali hiruršku intervenciju na obolelom uvu i onih koji nisu operisani uopšte

Parametri		Operisani pacijenti (N=167)	Neoperisani pacijenti (N=79)	Test	df	p vrednost
Uzrast ($\bar{X} \pm SD$)		40,84 \pm 15,92	43,23 \pm 15,28	Z=-1,113		p=0,266
Pol	Muški	79 (47,3%)	37 (46,8%)	$\chi^2=0,945$	df=1	p=0,527
	Ženski	88 (52,7%)	42 (53,2%)			
Aktivnost bolesti	Neaktivni (mukozni)	39 (23,4%)	42 (53,2%)	$\chi^2=25,771$	df=2	p<0,001
	Aktivni mukozni	49 (29,3%)	22 (27,8%)			
	Aktivni skvamozni	79 (47,3%)	15 (19,0%)			
Trajanje oboljenja	1-8 godine	62 (37,1%)	37 (46,8%)	$\chi^2=2,113$	df=2	p=0,348
	8-32 godine	98 (58,7%)	39 (49,4%)			
	Nedostajući podaci	7 (4,2%)	3 (3,8%)			
Nivo obrazovanja	Osnovna škola i niža srednja škola	64 (38,3%)	30 (37,9%)	$\chi^2=0,090$	df=2	p=0,718
	Srednja, viša škola i fakultet	80 (47,9%)	37 (46,8%)			
	Nedostajući podaci	23 (13,8%)	12 (15,2%)			

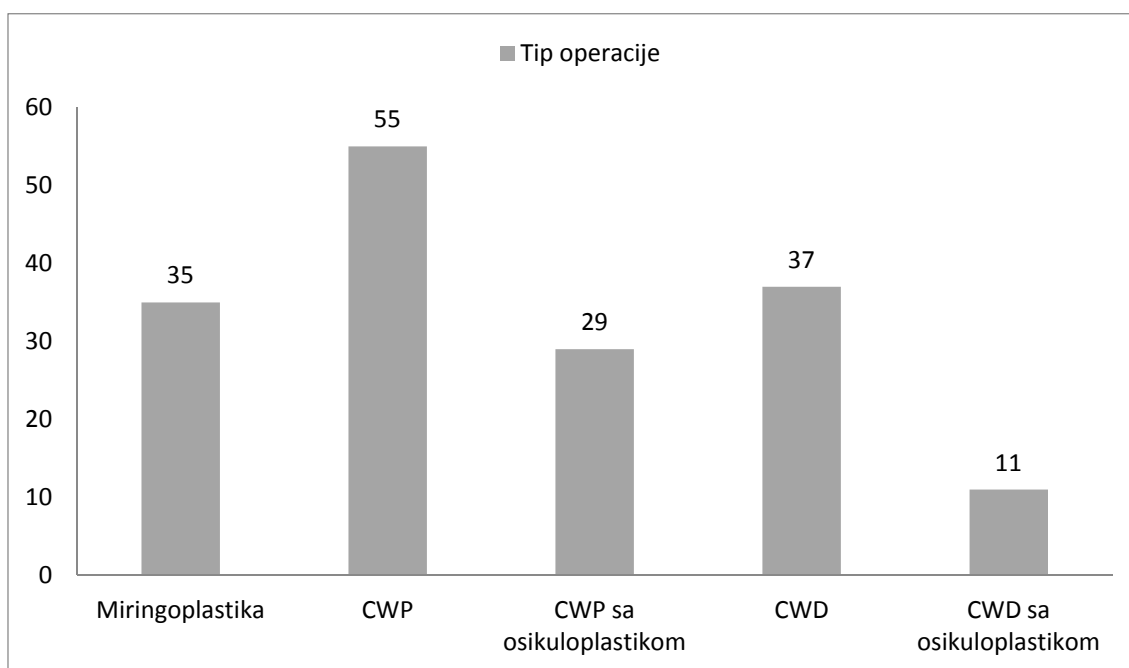
Parametri	Operisani pacijenti (N=167)	Neoperisani pacijenti (N=79)	Test	df	p vrednost
Ukupan, sirov skor na COMQ-12 ($\bar{X}\pm SD$)*	26,23 \pm 11,05	23,78 \pm 11,15	t=-1,607	df=240	p=0,109
Skor na prvom faktoru COMQ-12*	0,05 \pm 0,977	-0,11 \pm 1,046	t=-1,187	df=244	p=0,237
Skor na drugom faktoru COMQ-12*	-0,05 \pm 0,98	0,11 \pm 1,043	t=-1,064	df=244	p=0,288
Skor na trećem faktoru COMQ-12	0,17 \pm 1,022	-0,36 \pm 0,851	t=4,114	df=244	p<0,001
HL na zahvaćenom uvu**	57,78 \pm 19,29	48,72 \pm 16,85	t=-3,577	df=244	p<0,001
HL na drugom uvu**	30,04 \pm 19,13	30,44 \pm 15,99	Z=-0,77		p=0,441
BC na obolelom uvu**	28,73 \pm 14,55	23,91 \pm 12,11	Z=-2,49		p=0,012
BC na drugom uvu**	22,66 \pm 11,77	20,98 \pm 8,79	Z=-0,572		p=0,567
ABG na zahvaćenom uvu**	29,05 \pm 9,91	24,81 \pm 9,17	t=-3,206	df=244	p=0,002
ABG na drugom uvu**	10,37 \pm 10,57	9,47 \pm 11,46	Z=-1,312		p=0,190
** Sve vrednosti za sluh su date u decibelima					

$\bar{X}\pm SD$; Med, min-max – srednja vrednost \pm standardna devijacija; medijana, minimalna vrednost – maksimalna vrednost, * ukupan skor na COMQ-12 upitniku se odnosi na sirovi skor, a ne na njegovu PC, HL – nivo čujnosti (za vazдушnu provodljivost), BC – koštana provodljivost, ABG – koštano-vazdušni zjap.

Nije dobijena statistički značajna razlika između pacijenata koji su podvrgnuti operaciji na obolelom uvu i pacijenata koji nisu uopšte operisani (ukupno njih 79, od čega njih 43 zbog prisustva ekskluzionih kriterijuma, a 36 zbog odbijanja operativnog lečenja) za sledeće varijable: uzrast, obolela strana (p=0,684), lateralnost (p=0,648), dužinu trajanja oboljenja, ni u udaljenosti od Beograda (p=0,194). Pronađena je visoko statistički značajna razlika u stepenu aktivnosti oboljenja između ispitivanih grupa, odnosno u grupi operisanih bilo je značajno više pacijenata sa aktivnom formom bolesti nego u grupi neoperisanih. Operisani pacijenti su imali značajno više pragovne vrednosti za oba načina provodljivosti zvuka i statistički značajno veći koštano-vazdušni zjap nego pacijenti koji nisu operisani. Zabeležena je takođe visoko statistički značajna razlika u ukupnom skoru trećeg subdomena COMQ-12 upitnika (simptomi uva) između

operisanih i neoperisanih pacijenata, tj. pacijenti koji su operisani su imali visoko statistički značajno viši skor na subfaktoru simptomi uva.

Na grafikonu 1 prikazane su vrste operacija sprovedene kod pacijenata sa COM. Nije postojala statistički značajna razlika između sprovedenih tipova operacija u odnosu na pol pacijenata ($\chi^2=0,106$, $df=1$, $p=0,745$), nivo obrazovanja ($\chi^2=1,381$, $df=4$, $p=0,847$), dužinu trajanja bolesti ($\chi^2=7,87$, $df=4$, $p=0,97$), zahvaćenu stranu ($\chi^2=0,343$, $df=1$, $p=0,558$), kao ni u odnosu na lateralnost oboljenja ($\chi^2=0,238$, $df=1$, $p=0,625$). Dobijena je visoko statistički značajna razlika u tipovima učinjenih operacija u odnosu na aktivnost oboljenja ($\chi^2=25,795$, $df=2$, $p<0,001$), što se i moglo očekivati, s obzirom da tip operacije koju ćemo uraditi upravo određuje stepen aktivnosti bolesti same bolesti.



Grafikon 1. Vrste operacija sprovedene kod pacijenata sa COM

CWP – Mastoidektomija tehnikom intaktnog zadnjeg zida, CWD – mastoidektomija sa spuštanjem zadnjeg zida.

Miringoplastika je bila rezervisana samo za neaktivne forme bolesti, dok su najbrojnije operacije bile tehnikom intaktnog zadnjeg zida sa ili bez osikuloplastike (uglavnom učinjene kod aktivnih mukoznih formi bolesti ili kod ograničenih formi aktivnog skvamoznog oblika). U samo 40 (24%) pacijenata je pokušana rekonstrukcija lanca

slušnih košćica i neki vid restauracije sluha (kod 9 njih sa parcijalnom ili totalnom protezom, dok u preostalih 31 je rađena rekonstrukcija autograftom - modeliranim inkusom).

4.3.2. Efekti sprovedene operacije i osetljivost COMQ-12 upitnika na promenu, odnosno njegova senzitivnost

U našem istraživanju zbog granično velikog osipanja pacijenata, pogotovo nakon 12 meseci praćenja (za 68% pacijenata imamo kompletne podatke nakon 12 meseci) smo koristili i metode imputacije za nedostajuće podatke, koje su detaljno objašnjene u odeljku Materijal i metode, kao i u prilogu 9. Veličina efekta sprovedene hirurške intervencije će biti prikazana kako na kompletnim podacima, tako i na imputiranim vrednostima za sve varijable od značaja.

Nađena je visoko statistički značajna razlika kako u ukupnom skoru (u njegovoj PC vrednosti), tako i po domenima subskorova COMQ-12 upitnika ($p < 0,001$, kako u vrednostima iz svake posete ponaosob, nakon 6 – P3 i 12 meseci – P4, tako i na njihovoj prosečnoj vrednosti, u daljem tekstu P34). Radi što bolje preglednosti i transparentnosti podataka sa i bez imputacije, u tabeli 17 su date srednje vrednosti i vrednosti SD za podatke na COMQ-12 upitniku, odvojeno za PC i za svaki pojedinačni domen, za pacijente koji imaju kompletne podatke od interesa kroz sve posete (P1-4), kao i imputirane vrednosti do ukupnih 167 pacijenata koji su imali hiruršku intervenciju na obolelom uvu, na skaliranoj derivaciji podataka svih pacijenata iz prve posete lekaru specijalisti.

Tabela 17. Parametarske vrednosti od značaja za principalnu komponentu COMQ-12 upitnika, prvi subfaktor – prijavljeni problemi sa sluhom, drugi – uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene službe i treći – simptomi uva, na skaliranoj derivaciji podataka iz prve posete

		P1 skalirana derivacija	
	N	\bar{X}	SD
PC COMQ-12			
P12 kompletni	115	-0,109	0,957
P12 max	167	0,064	0,995
P3 kompletni	115	-1,375	0,618
P3 imputirani	167	-1,345	0,541
P4 kompletni	115	-1,639	0,497
P4 imputirani	167	-1,603	0,441
FAK1 - Prijavljeni problemi sa sluhom			
P12 kompletni	115	-0,079	0,920
P12 max	167	0,037	0,978
P3 kompletni	115	-0,895	0,560
P3 imputirani	167	-0,898	0,512
P4 kompletni	115	-0,962	0,472
P4 imputirani	167	-0,946	0,434
FAK2 – Uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite			
P12 kompletni	115	-0,133	1,009
P12 max	167	-0,048	0,971
P3 kompletni	115	-0,596	0,733
P3 imputirani	167	-0,547	0,673
P4 kompletni	115	-0,951	0,627
P4 imputirani	167	-0,907	0,559
FAK3 – Simptomi uva			
P12 kompletni	115	0,064	1,045
P12 max	167	0,170	1,022
P3 kompletni	115	-1,007	0,305
P3 imputirani	167	-1,022	0,265
P4 kompletni	115	-1,036	0,196
P4 imputirani	167	-1,048	0,175

N – broj pacijenata, \bar{X} - srednja vrednost, SD – standardna devijacija, P1 – prva poseta, P2 – poseta nakon 4 nedelje, P3 – kontrolni pregled nakon 6 meseci nakon operacije, P4 – kontrolni pregled 12 meseci nakon operacije, FAK 1, 2 i 3 – pojedinačni subskorovi COMQ-12 upitnika.

Takođe, na tabeli 18. su date osnovna mera centralne tendencije i mera varijabiliteta, kako za kompletne podatke, tako i za imputirane za izmereni prosečni PTA za vazдушnu provodljivost na obolelom uvu, tj. uvu koje je kandidat za operaciju i za dva subskora SF-36 upitnika koji su dobijeni EFA sa *Varimax* rotacijom.

Tabela 18. Parametarske vrednosti od značaja za nivo sluha na obolelom uvu, kao i za dva subskora na SF-36 upitniku – mentalni i fizički

	N	\bar{X}	SD
HL na obolelom uvu			
P1 kompletni	115	58,880	20,634
P1 max	167	57,777	19,290
P3 kompletni	115	49,902	21,320
P3 imputirani	167	49,524	19,579
P4 kompletni	115	50,707	21,500
P4 imputirani	167	50,240	19,691
SF-36 mentalni skor			
P1 kompletni	113	0,099	1,036
P1 max	167	-0,036	1,044
P3 kompletni	113	0,350	0,739
P3 imputirani	167	0,309	0,696
P4 kompletni	113	0,447	0,708
P4 imputirani	167	0,405	0,631
SF-36 fizički skor			
P1 kompletni	113	0,087	0,969
P1 max	167	0,028	0,979
P3 kompletni	113	0,377	0,543
P3 imputirani	167	0,348	0,526
P4 kompletni	113	0,400	0,417
P4 imputirani	167	0,383	0,383

N – broj pacijenata, \bar{X} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, HL – nivo čujnosti tj. prosečna vrednost pragova tonova na 4 frekvence od značaja za govor za vazдушnu provodljivost, P1, 2, 3, 4 – podaci iz pojedinačnih poseta.

Radi preglednosti rezultata u glavnom tekstu će biti prikazane tabele sa pojedinačnim podacima za rezultate nakon 6 i 12 meseci od sprovedene operacije, kao i tabela sa uporednim rezultatima prosečenih vrednosti iz prve dve posete - P12 i vrednosti iz treće i četvrte posete P34 (nakon 6 i 12 meseci posle operacije), jer nismo pronašli statistički značajnu razliku među njima, a pri tom su pokazale veliku međusobnu korelaciju. Za zainteresovane čitaoce, u prilogu 8 se mogu naći i tabele sa rezultatima za druge dve derivacije skaliranja, koje smo takođe ispitali u analizi.

Kao što je ranije navedeno, dobijena je visoko statistički značajna razlika u skorovima COMQ-12 upitnika pre i nakon sprovedene hirurške intervencije u smislu snižavanja skora kako za PC upitnika ($t=16,547$, $df=114$, $p<0,001$), tako i za svaki od tri subskora – prijavljeni problemi sa sluhom ($t=10,397$, $df=114$, $p<0,001$), uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite ($t=6,551$, $df=114$, $p<0,001$) i simptomi uva ($t=10,994$, $df=114$, $p<0,001$).

Ukoliko posmatramo pojedinačne vrednosti za svaki posmatrani period i nakon 6 i nakon 12 meseci, vrednosti su veoma stabilne, tj. dobijena je takođe visoko statistički značajna razlika za svaki subskor COMQ-12 upitnika ($p<0,001$).

Tabela 19. Veličina efekta učinjene operacije nakon 6 meseci na principalnu komponentu COMQ-12 upitnika, kao i na vrednosti subskorova upitnika data za derivaciju skaliranih podataka iz prve posete

	P1 skalirana derivacija					
	N	\bar{X} razlika	SD razlika	Pulovana SD	SRM	ES
PC P12 - P3 kompletni	142	1,297	0,901	0,790	1,440	1,642
PC P12 - P3 imputirani	167	1,409	0,914	0,801	1,542	1,760
Prijavljeni problemi sa sluhom P12 - P3 kompletni	142	0,844	0,908	0,764	0,930	1,105
Prijavljeni problemi sa sluhom P12 - P3 imputirani	167	0,936	0,926	0,780	1,011	1,199
Aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite P12 - P3 kompletni	142	0,442	1,027	0,863	0,430	0,512
Aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite P12 - P3 imputirani	167	0,499	0,984	0,835	0,507	0,597
Simptomi uva P12 - P3 kompletni	142	1,132	1,047	0,752	1,081	1,506
Simptomi uva P12 -P3 imputirani	167	1,192	1,042	0,746	1,143	1,596

P1 – prva poseta, P12 – prosečna vrednost između prve i druge posete (nakon 4 nedelje), P3 – treća poseta (nakon 6 meseci od učinjene operacije), N – broj ispitanika, \bar{X} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, SRM – *Standardised Response Mean* i ES – *Effect Size*, date kao dva različita načina za prikazivanje veličine efekta neke intervencije, PC – principalna komponenta.

Tabela 20. Veličina efekta sprovedene operacije nakon 12 meseci na principalnu komponentu COMQ-12 upitnika, kao i na vrednosti subskorova upitnika data za derivaciju skaliranih podataka iz prve posete

	P1 skalirana derivacija					
	N	\bar{X} razlika	SD razlika	Pulovana SD	SRM	ES
PC P12 - P4 kompletni	118	1,521	0,959	0,763	1,586	1,993
PC P12 - P4 imputirani	167	1,667	0,976	0,769	1,708	2,167
Prijavljeni problemi sa sluhom P12 - P4 kompletni	118	0,880	0,896	0,738	0,982	1,193
Prijavljeni problemi sa sluhom P12 - P4 imputirani	167	0,983	0,944	0,757	1,042	1,300
Aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite P12 - P4 kompletni	118	0,804	1,086	0,840	0,741	0,957
Aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite P12 - P4 imputirani	167	0,859	1,003	0,792	0,857	1,085
Simptomi uva P12 - P4 kompletni	118	1,102	1,062	0,751	1,038	1,466
Simptomi uva P12 - P4 imputirani	167	1,218	1,036	0,733	1,176	1,662

P1 – prva poseta, P12 – prosečna vrednost između prve i druge posete (nakon 4 nedelje), P4 – četvrta poseta (nakon 12 meseci od učinjene operacije), N – broj ispitanika, \bar{X} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, SRM – *Standardised Response Mean* i ES – *Effect Size*, date kao dva različita načina za prikazivanje veličine efekta neke intervencije, PC – principalna komponenta.

Tabela 21. Veličina efekta sprovedene operacije na principalnu komponentu COMQ-12 upitnika, kao i na vrednosti subskorova upitnika prikazane kao prosečne vrednosti između prve dve i druge dve posete, date za derivaciju skaliranih podataka iz prve posete

	P1 skalirana derivacija					
	N	\bar{X} razlika	SD razlika	Pulovana SD	SRM	ES
PC P12 - P34 kompletni	115	1,398	0,906	0,769	1,543	1,819
PC P12 - P34 imputirani	167	1,538	0,925	0,773	1,663	1,990
FAK1 sluh P12 - P34 kompletni	115	0,850	0,876	0,734	0,970	1,157
FAK1 sluh P12 - P34 imputirani	167	0,959	0,919	0,759	1,044	1,264
FAK2 uticaj P12 - P34 kompletni	115	0,641	1,049	0,836	0,611	0,766
FAK2 uticaj P12 - P34 imputirani	167	0,679	0,960	0,794	0,707	0,855
FAK3 uši P12 - P34 kompletni	115	1,085	1,058	0,755	1,025	1,437
FAK3 uši P12 - P34 imputirani	167	1,205	1,032	0,735	1,167	1,639

P1 – prva poseta, P12 – prosečna vrednost između prve i druge posete (nakon 4 nedelje), P34 – prosečna vrednost između treće i četvrte posete (nakon 6 i 12 meseci od učinjene operacije), N – broj ispitanika, \bar{X} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, SRM – *Standardised Response Mean* i ES – *Effect Size*, PC – principalna komponenta.

Konstatovan je veliki efekat sprovedene hirurške intervencije na obolelom uvu u smislu poboljšanja za PC COMQ-12 upitnika (1,819 za kompletne, a 1,990 za imputirane podatke). Najveći efekat sprovedena operacija ima na specifične simptome COM, tj. na subskor simptoma uva (1,437), pa potom na prijavljene probleme sa sluhom (1,264). U našem uzorku, zabeležen je samo umeren, na granici sa malim, efekat operacije u smislu smanjenja skora na semigeneričkom domenu COMQ-12 upitnika, tj. na restrikcijama dnevnih aktivnosti i na korišćenju zdravstvene zaštite.

4.3.3. Efekat sprovedene operacije na poboljšanje sluha kod pacijenata

Nađena je visoko statistički značajna razlika u smislu poboljšanja sluha, odnosno snižavanja prosečne vrednosti praga čistih tonova za vazдушnu provodljivost na 4 frekvencije od značaja za razumevanje govora nakon 6 meseci od učinjene hirurške intervencije i nakon 12 meseci praćenja. Prosečno poboljšanje praga za vazдушnu provodljivost nakon 6 meseci je iznosilo 8,55 (11,66), dok nakon 12 meseci imamo diskretno veću vrednost od 10,15 (13,22). U tabeli 22 su date vrednosti koje se odnose na prosečno poboljšanje u pragovima za AC i za 6 i za 12 meseci.

Tabela 22. Pragovne vrednosti za čiste tonove za vazдушnu provodljivost izmerene na tonalnoj liminarnoj audiometriji pre operacije i 6 i 12 meseci nakon operacije na četiri frekvencije od značaja za razumevanje govora

	Frekvencije	$\bar{X} \pm SD$ pre operacije P1	$\bar{X} \pm SD$ 6 meseci nakon operacije P3	$\bar{X} \pm SD$ 12 meseci nakon operacije P4
Vazдушna provodljivost	500 Hz	57,59 (19,4)	47,9 (19,65)	47,44 (21,49)
	1000 Hz	55,78 (20,4)	47,21 (20,36)	46,68 (22,28)
	2000 Hz	54,04 (21,64)	48,48 (22,59)	47,82 (23,94)
	4000 Hz	64,34 (23,64)	57,34 (23,28)	57,65 (25,34)
Koštana provodljivost	500 Hz	22,38 (12,11)	24,21 (12,2)	24,45 (12,98)
	1000 Hz	24,82 (13,59)	26,83 (14,08)	26,97 (14,98)
	2000 Hz	34,94 (17,53)	35,31 (18,17)	35,61 (18,04)
	4000 Hz	33,22 (19,56)	35,55 (18,71)	35,82 (19,62)
p vrednost		P1:P3 t=8,609, df=144, p<0,001		P1:P4 t=7,016, df=118, p<0,001

P1 – prva poseta, P3 – treća poseta (nakon 6 meseci od učinjene operacije), P4 – četvrta posete nakon 12 meseci, N – broj ispitanika, \bar{X} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija.

U odnosu na zatvaranje koštano-vazdušnog zjapa (ABG) takođe je dobijena visoko statistički značajna razlika i nakon 6 meseci posle operacije ($t=11,842$, $df=144$, $p<0,001$) i nakon 12 meseci ($t=11,241$, $df=118$, $p<0,001$). Prosečno smanjenje vrednosti ABG nakon 6 meseci je iznosilo 9,905 (10,072), a nakon 12 meseci 10,67 (10,36). Ipak, efekat izvedene operacije na poboljšanje sluha je samo umeren (ES iznosi 0,473), videti tabelu 23. Što se tiče koštane provodljivosti na 2000 Hz kao potencijalnog prediktora jatrogenog oštećenja sluha, nije nađena statistički značajna razlika u vrednostima pre i 6 meseci nakon učinjene operacije ($t=-0,089$, $df=144$, $p=0,929$), kao ni nakon 12 meseci ($t=-0,190$, $df=118$, $p=0,849$). Prosečna razlika i standardna devijacija promene u pragovima za BC na 2000 Hz nakon 6 meseci je iznosila -0,069 (9,298), a nakon 12 meseci -0,185 (10,596).

Minimalne negativne vrednosti veličina efekta za PTA BC su ispitivane u smislu oštećenja i dobijena statistička značajnost ($t=-2,254$, $df=114$, $p=0,026$).

Tabela 23. Veličina efekta sprovedene hirurške operacije na obolelom uvu kod pacijenata sa hroničnim otitisom, na poboljšanje sluha na tonalnoj liminarnoj audiometriji

	N	\bar{X} razlika	SD razlika	Pulovana SD	SRM	ES
HL na obolelom uvu P1 - P34 kompletni	115	8,576	12,536	20,984	0,684	0,409
HL na obolelom uvu P1 - P34 imputirani	167	7,895	11,126	19,432	0,710	0,406
PTA BC na obolelom uvu P1 - P34 kompletni	115	-1,511	7,187	15,174	-0,210	-0,100
PTA BC na obolelom uvu P1 - P34 imputirani	167	-1,539	6,270	14,213	-0,245	-0,108

P1 – prva poseta, P34 – prosečna vrednost između treće i četvrte posete (nakon 6 i 12 meseci od učinjene operacije), N – broj ispitanika, \bar{X} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, SRM – *Standardised Response Mean* i ES – *Effect Size*, HL – nivo sluha dat kao prosečna vrednost pragova za vazдушnu provodljivost tonova na 4 frekvencije od značaja za razumevanje govora, PTA BC – *Pure Tone Average Bone Conduction*.

4.3.4. Efekat sprovedene operacije na promenu u opštem QoL pacijenata merena SF-36 upitnikom

Upotrebom generičkog upitnika o kvalitetu života u našem istraživanju, mi smo želeli da dokažemo validnost konstrukta i izmerimo njegovu korelaciju sa semigeneričkim, drugim faktorom COMQ-12 upitnika. Iz razloga prethodno navedenih u metodologiji, mi smo uradili EFA i sami interpretirali dva faktora na upitniku radi lakše komparacije. Radi sticanja opšteg utiska, u tabeli 24 biće prikazane prosečne vrednosti svih standardnih osam domena SF-36 upitnika kod naših pacijenata koji su imali kompletne podatke u prvoj poseti specijalisti i nakon 6 i 12 meseci praćenja.

Tabela 24. Prosečne vrednosti skorova svih 8 standardnih domena SF-36 upitnika pacijenata sa hroničnim otitisom pre i nakon 6 i 12 meseci od učinjene hirurške intervencije na obolelom uvu

	\bar{X} (SD) početni (P1) N=107	\bar{X} (SD) nakon 6 meseci (P3) N=107	\bar{X} (SD) nakon 12 meseci (P4) N=107	\bar{X} (SD) P34 N=107	t test P1:P34 N=107	df	p
PF	86,61 (19,32)	92,85 (13,07)	93,93 (10,51)	93,39 (11,14)	-5,342	106	p<0,001
RP	70,79 (38,92)	80,30 (33,32)	85,05 (29,91)	82,67 (28,90)	-3,89	106	p<0,001
BP	77,59 (26,51)	94,81 (11,69)	96,72 (11,02)	95,77 (9,10)	-7,009	106	p<0,001
GH	64,34 (19,36)	68,79 (16,24)	69,21 (16,22)	69,00 (15,28)	-4,021	106	p<0,001
VT	69,35 (23,04)	73,22 (16,22)	74,70 (15,08)	73,96 (14,40)	-2,92	106	p=0,004
SF	80,84 (24,72)	92,29 (14,63)	94,86 (13,51)	93,57 (12,27)	-6,814	106	p<0,001

	\bar{X} (SD) početni (P1) N=107	\bar{X} (SD) nakon 6 meseci (P3) N=107	\bar{X} (SD) nakon 12 meseci (P4) N=107	\bar{X} (SD) P34 N=107	t test P1:P34 N=107	df	p
RE	71,03 (39,41)	83,80 (33,13)	86,60 (28,90)	82,20 (28,35)	-4,872	106	p<0,001
MH	73,14 (22,26)	76,16 (16,70)	77,43 (14,64)	76,79 (14,41)	-2,651	106	p=0,009

\bar{X} (SD) – srednja vrednost (standardna devijacija), PF – fizičko funkcionisanje, RP – fizička uloga, BP – telesni bol, GH – opšte zdravlje, VT – vitalnost, SF – socijalno funkcionisanje, RE – emocionalna uloga i MH – mentalno zdravlje.

Dobijena je visoko statistički značajna razlika u skorovima kako posle 6, tako i posle 12 meseci praćenja u smislu poboljšanja skora, odnosno poboljšanja kvaliteta života. Od navedenih 8 domena, u tri domena su zabeležene dobre metričke karakteristike u smislu distribucije i to: u domenima opšteg zdravlja (GH), vitalnosti (VT) i mentalnog zdravlja (MH). Nakon sprovedene korelacione analize, rezultati matrica između razlika u domenima između prve i posete nakon 6 meseci, kako i između prve i posete nakon 12 meseci od izvedene operacije, se kreću između vrednosti od 0,707 do 0,827 (najmanja vrednost iznosi 0,656). Ovim se posebno dokazuje pouzdanost poboljšanja za svaki od pojedinačnih 8 domena nakon hirurške intervencije i ima se utisak da je poboljšanje specifično (određeni domeni se zajedno poboljšavaju, a neki ne).

Tabela 25. Efekat učinjene operacije na dva domena SF-36 upitnika: mentalni i fizički dobijenih eksplanatornom faktorskom analizom sa *Varimax* rotacijom

	N	\bar{X} razlika	SD razlika	Pulovana SD	SRM	ES
PC SF-36 P1 - P34 kompletni	113	0,424	0,633	0,816	0,670	0,519
PC SF-36 P1 - P34 imputirani	167	0,514	0,646	0,836	0,796	0,615
Mentalni skor SF-36 upitnika P1 - P34 kompletni	113	0,300	0,732	0,869	0,410	0,345
Mentalni skor SF-36 upitnika P1 - P34 imputirani	167	0,393	0,711	0,857	0,552	0,458
Fizički skor SF-36 upitnika P1 - P34 kompletni	113	0,302	0,776	0,754	0,389	0,401
Fizički skor SF-36 upitnika P1 - P34 imputirani	167	0,338	0,763	0,755	0,443	0,447

P1 – prva poseta, P34 – prosečna vrednost između treće i četvrte posete (nakon 6 i 12 meseci od učinjene operacije), N – broj ispitanika, \bar{X} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, SRM – *Standardised Response Mean* i ES – *Effect Size*, PC – principalna komponenta.

Efekat učinjene operacije na promenu u dva domena SF-36 upitnika dobijena faktorskom analizom (prvi faktor je mentalni, a drugi fizički), pronađene su visoko statistički značajne razlike u odgovorima ispitanika u obe posete, i nakon 6 meseci praćenja, za prvi faktor ($t=-5,116$, $df=141$, $p<0,001$) i za drugi faktor ($t=-4,804$, $df=141$, $p<0,001$); i nakon 12 meseci praćenja, za prvi faktor ($t=-4,340$, $df=113$, $p<0,001$) i za drugi faktor ($t=-4,182$, $df=113$, $p<0,001$). Iz priložene tabele 25 se može zaključiti, da iako postoji statistički značajna razlika u odgovorima ispitanika pre i posle operacije, njen efekat je umeren. Takođe, efekat je diskretno izraženiji na fizičkom skoru upitnika, nego na mentalnom za kompletne podatke. Opservirana veličina efekta je za oko 10% veća na imputiranim podacima, nego na postojećim, kompletnim, i taj trend se javlja kroz celu analizu u našem istraživanju.

4.3.5. Prediktori od značaja za operativno lečenje, njegov ishod, kao i za pojavljivanje na kontrolnim pregledima

Kao što je već istaknuto u metodologiji, da bismo ispitali mogućnosti skaliranja da predvidi koliko će biti poboljšanje u kvalitetu života u odnosu na početne vrednosti, izdvojili smo na samom početku analize nasumičan uzorak od 35 pacijenata koji su imali kompletne podatke kroz sve 4 posete (nasumično su raspoređeni u dva uzorka). Na tabeli 26. su prikazane dve verzije pojedinačnih zavisnih varijabli za korišćenu derivaciju (skalirani podaci iz prve posete) sa datim vrednostima regresionih koeficijenata i standardnu grešku za PC COMQ-12 i za svaki subskor na upitniku.

Tabela 26. Predviđanje poboljšanja tj. poboljšanja specifičnih simptoma i ukupnog uticaja COM kod operisanih pacijenata pre i nakon učinjene hirurške intervencije na obolelom uvu

	# skalirani 246 P1 RW, SE	* skalirani 246 P1 RW, SE
PC	0,782, 0,091	0,868, 0,084
Prijavljeni problemi sa sluhom	0,835, 0,103	0,944, 0,097
Aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite	0,939, 0,108	0,935, 0,116
Simptomi uva	0,896, 0,050	1,024, 0,070

RW – težinski regresioni koeficijenti, SE – standardna greška, ZV – zavisna varijabla, NV – nezavisna varijabla, PC – principalna komponenta COMQ-12 upitnika. Za 18 ispitanika u prvom uzorku, #ZV= **razlika P1-P3** i NV=P2, za preostalih 17 ispitanika u drugom uzorku, #ZV=**razlika P2-P3** i NV=P1, za 18 ispitanika u prvom uzorku, *ZV=**razlika P2-P3** i NV=P1, a za preostalih 17 u drugom, *ZV = **razlika P1-P3** i NV=P2. Pojedinačne vrednosti skora se ne mogu direktno upoređivati, ali svaka nezavisna varijabla kao početni prediktor i zavisna varijabla su na istoj skali, tako da se visoki regresioni koeficijenti mogu upoređivati kao veličine.

Predviđanje benefita nam jasno pokazuje da će pacijenti sa odmaklim fazama bolesti imati najviše koristi od učinjene operacije, što se i moglo očekivati. Učinjene su takođe i analize za druge dve derivacije podataka (neskaliranu i skaliranu derivaciju prosečnih vrednosti iz prve i treće posete), ali su bile veoma slične (i u celini ne daju nove informacije, tako da nisu prikazane u glavnom tekstu).

Što se tiče prediktora za operativno lečenje multipla logistička regresiona analiza je pokazala da su najznačajniji prediktori isti, kako za davanje preporuke za operativno lečenje, kao i za podvrgavanje istom, samo se njihova relativna jačina razlikuje. Prediktori koji su u sedmom koraku analize bili od značaja su: aktivnost same bolesti, prosečne pragovne vrednosti koštane provodljivosti na 0,5, 1, 2 i 4 kHz i skor na trećem faktoru COMQ-12 upitnika (simptomi uva) pri prvoj poseti, vidi tabelu 27.

Tabela 27. Multipla logistička regresiona analiza prediktora za davanje preporuke za operativno lečenje, kao i za podvrgavanje istom kod pacijenata sa COM

	Neoperisani (N=79) vs. operisani (N=167)					
	B	SE	Wald	df	P vrednost	OR
Aktivnost			14,981	2	0,001	
Neaktivni mukozni	-1,454	0,376	14,973	1	0,0001	0,234
Aktivni mukozni	-0,863	0,389	4,937	1	0,026	0,422
Aktivni skvamozni	0,000					
Skor na trećem subfaktoru COMQ-12 - Simptomi uva	0,385	0,160	5,758	1	0,016	1,470
PTA BC na obolelom uvu	0,027	0,012	5,082	1	0,024	1,027
Konstanta	0,879	0,417	4,440	1	0,035	2,409
AUC-ROC	0,731					

B – beta koeficijent, SE – standardna greška, df – stepen slobode, OR – *ods ratio* tj. odnos šansi, AUC-ROC – *Area Under Curve – Receiver Operating Characteristics*. Varijable unete u prvom koraku su bile uzrast, pol, stepen aktivnosti bolesti, vrednosti HL, kao i PTA BC, udaljenost mesta stanovanja od Beograda.

Uzrast je bio samo granično bez statističke značajnosti ($p=0,087$), a udaljenost pacijentovog mesta stanovanja od Beograda nije bila statistički značajna i veoma rano ispada iz modela.

Tabela 28. Multipla logistička regresiona analiza prediktora za pojavljivanje na kontrolni pregled nakon 6 meseci od izvedene operacije kod pacijenata sa COM

	B	SE	Wald	df	P vrednost	OR
HL kod odsutnih na P3 (N=22) vs. prisutni (N=145)						
Prijavljeni problemi sa sluhom COMQ-12	-0,800	0,253	10,035	1	0,002	0,449
HL pre operacije	0,028	0,015	3,665	1	0,056	1,029
Konstanta	0,538	0,812	0,438	1	0,508	1,712
AUC-ROC	0,726					

B – beta koeficijent, SE – standardna greška, df – stepen slobode, OR – *ods ratio* tj. odnos šansi, HL - nivo sluha za vazдушnu provodljivost, P3 – kontrolni pregled nakon 6 meseci od izvedene operacije, AUC-ROC – *Area Under Curve – Receiver Operating Characteristics*. Varijable unete na prvom koraku su: aktivnost oboljenja, tip učinjene operacije, uzrast, prosečna pragovna vrednost za vazдушnu provodljivost, prosečna pragovna vrednost za koštanu provodljivost, skorovi na tri subfaktora COMQ-12 upitnika i skorovi na dva faktora SF-36 upitnika.

Prediktori za pojavljivanje na kontroli nakon 6 meseci su: skor PC upitnika i skor na prvom faktoru COMQ-12 upitniku – prijavljeni problemi sa sluhom, kao i prosečne pragovne vrednosti za vazдушnu provodljivost za 4 frekvencije od značaja izmerene preoperativno, tako da možemo reći da je ozbiljnost samog COM ta koja određuje pojavljivanje na kontrolama; dok nakon 12 meseci od operacije prediktori od značaja su aktivnost oboljenja, tip izvedene operacije, stepen oštećenja sluha izmeren tokom prve posete i skor na prvom subfaktoru COMQ-12 upitnika preoperativno. Skor na drugom faktoru COMQ-12 upitnika (dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite) i skor na trećem faktoru (simptomi uva), su samo marginalno značajni, videti tabelu 29. Skorovi na SF-36 upitniku, kao i demografski podaci (uzrast, pol, udaljenost od Beograda, itd.) rano ispadaju iz modela, tj. nisu značajni. Uopšteno, početni skorovi na pojedinačnim domenima COMQ-12 upitnika su determinante kasnijih vrednosti tih skorova.

Tabela 29. Multipla logistička regresiona analiza prediktora za pojavljivanje na kontrolni pregled nakon 12 meseci od izvedene operacije kod pacijenata sa COM

	B	SE	Wald	df	p-vrednost	OR
HL P4 odsutni (N=50) vs prisutni (N=117)						
Svi drugi tipovi operacija CWD	1,325 0,000	0,474	7,826	1	0,005	3,762
Stepen obrazovanja			4,899	2	0,086	
Nedostajući podaci	-2,612	1,197	4,761	1	0,029	0,073
Osnovna i srednja škola	-2,388	1,118	4,558	1	0,033	0,092
Viša škola i fakultet	0,000					
HL pre operacije	0,029	0,012	6,426	1	0,011	1,030
FAK1 na SF-36 na P1	0,480	0,173	7,692	1	0,006	1,616
Konstanta	0,542	1,254	0,187	1	0,666	1,719
AUC-ROC	0,710					
HL P4 odsutni (N=30) vs prisutni (N=115) pod uslovom da su bili na P3						
Svi drugi tipovi operacija CWD	1,438 0,000	0,494	8,472	1	0,004	4,211
Prijavljeni problemi sa sluhom	1,092	0,529	4,258	1	0,039	2,980
Simptomi uva	2,511	1,258	3,984	1	0,046	12,317
Konstanta	3,995	1,615	6,119	1	0,013	54,308
AUC-ROC	0,712					

B – beta koeficijent, SE – standardna greška, df – stepen slobode, OR – *odds ratio* tj. odnos šansi, HL - nivo sluha za vazдушnu provodljivost, P1 – prva poseta lekaru specijalisti, P3 – kontrolni pregled nakon 6 meseci od izvedene operacije, P4 – kontrolni pregled nakon 12 meseci, AUC-ROC – *Area Under Curve – Receiver Operating Characteristics*, CWD – *Canal wall down*. Varijable unete na prvom koraku su: aktivnost oboljenja, tip učinjene operacije, udaljenost od Beograda, uzrast, prosečna pragovna vrednost za vazдушnu provodljivost, prosečna pragovna vrednost za koštanu provodljivost, skorovi na tri subfaktora COMQ-12 upitnika i skorovi na dva faktora SF-36 upitnika.

Kada govorimo o prediktorima uspeha hirurške intervencije na obolelom uvu (s tim da se uspeh operacije ogledao u tome da na kontrolnom OMSC pregledu nije bilo znakova recidiva ili rezidue bolesti), nakon 6 meseci od učinjene operacije, glavni prediktor

uspeha učinjene operacije je bila vrednost koštano-vazdušnog zjapa izmerena na audiometriji, tj. vrednost ABG, a nakon 12 meseci, to je bio ponovo tip učinjene operacije i vrednost ABG izmerena nakon 6 i 12 meseci (Tabela 30 i 31). Na 142 slučaja koji su se javili na kontroli nakon 6 meseci i 117 koji su bili nakon 12 meseci, sa imputacijom, značaj interakcije hirurg koji je operisao i tip operacije, pa potom i sam hirurg, nisu pokazali statističku značajnost ($p > 0,300$), ostavljajući samo vrednost ABG i tip operacije kao visoko statistički značajne ($p < 0,001$, vrednost parcijalnog Eta^2 od 0,168 i 0,388). Ovde je kao i u prethodnom primeru tip operacije korišćen kao alternativna forma markera početne ozbiljnosti oboljenja (jer CWD operacija se izvodi kod pacijenata sa uznapredovalom formom bolesti, tj. težim stepenom zapaljenskih promena).

Tabela 30. Multipla logistička regresiona analiza prediktora za uspeh hirurške intervencije 6 meseci nakon operacije kod operisanih pacijenata sa COM

	B	SE	Wald	df	p vrednost	OR	95% CI donja	95% CI gornja
Uzrast	0,024	0,017	1,991	1	0,158	1,025	0,991	1,060
HL pre operacije	0,853	1,504	0,322	1	0,571	2,346	0,123	44,638
HL nakon 6 meseci	0,476	0,752	0,401	1	0,527	1,610	0,369	7,029
ABG posle 6 meseci	0,093	0,028	10,945	1	0,001	1,097	1,039	1,159
Total skor COMQ-12	0,009	0,034	0,072	1	0,789	1,009	0,944	1,078
Trajanje bolesti	0,250	0,186	1,798	1	0,180	1,284	0,891	1,851
Konstanta	-5,642	1,126	25,094	1	0,000	0,004		

B – beta koeficijent, SE – standardna greška, df – stepen slobode, OR – *ods ratio* tj. odnos šansi, HL - nivo sluha za vazдушnu provodljivost, CI – *Confidence Interval*, ABG – koštano vazдушna pukotina. Varijable koje su unete u prvom koraku regresione analize su bile: uzrast,

HL pre operacije i nakon 6 meseci, ABG nakon 6 meseci, sirov, totalni skor na COMQ-12 upitniku, dužina trajanja bolesti.

Tabela 31. Multipla logistička regresiona analiza prediktora za uspeh operacije nakon 12 meseci kod operisanih pacijenata sa COM

	B	SE	Wald	df	p vrednost	OR	95% CI donja	95% CI gornja
Uzrast	-0,003	0,025	0,015	1	0,901	0,997	0,949	1,047
HL pre op.	-0,762	0,652	1,363	1	0,243	0,467	0,130	1,667
Tip operacije	-2,325	0,587	15,706	1	0,000	0,098	0,031	0,309
HL nakon 6 meseci	0,620	0,677	0,838	1	0,360	1,858	0,493	7,001
ABG nakon 6 meseci	-0,320	0,191	2,812	1	0,094	0,726	0,499	1,056
HL nakon 12 meseci	0,252	0,459	0,303	1	0,582	1,287	0,524	3,162
ABG nakon 12 meseci	0,513	0,206	6,234	1	0,013	1,671	1,117	2,500
Konstanta	-3,369	1,168	8,319	1	0,004	0,034		

B – beta koeficijent, SE – standardna greška, df – stepen slobode, OR – *odds ratio* tj. odnos šansi, HL - nivo sluha za vazдушnu provodljivost, CI – *Confidence Interval*, ABG – koštano vazдушna pukotina. Varijable koje su unete u prvom koraku regresione analize su bile: uzrast, HLna obolelom uvu pre operacije i nakon 6 i 12 meseci, ABG nakon 6 i 12 meseci i tip operacije koji je urađen.

5. DISKUSIJA

U prošlosti je bilo mnogobrojnih pokušaja da se proceni QoL pacijenta sa COM i da se pronade povezanost između audioloških nalaza i drugih tradicionalnih kliničkih ocena (anamnestički podaci, otomikroskopski nalazi, stopa recidiva bolesti, broj ponovljenih poseta lekaru, itd.) (15-19, 52-64). Stiče se utisak da oštećenje sluha i QoL ne koreliraju dobro sa HL i kliničkim podacima (56, 57). Jedan od razloga zbog čega se to dešava, je sigurno i činjenica da u razvijenim zemljama, ovi pacijenti su najčešće niskog ekonomskog statusa i nižeg obrazovanja, ali taj uticaj još uvek nije do kraja razjašnjen. Socijalni aspekt QoL kod ovih pacijenata do sada nije puno istraživani, iako su ovi pacijenti neretko socijalno izolovani ne samo zbog oštećenja sluha, nego i zbog pratećih simptoma bolesti (postojanje sekrecije neprijatnog mirisa iz uva, vrtoglavice, itd.). U našem istraživanju smo posebnu pažnju obratili na dva simptoma koja se javljaju kod pacijenata sa COM: zujanje u uvu (povezano sa oštećenjem sluha zbog promena kako u srednjem, tako i u unutrašnjem uvu) i vrtoglavica (unutrašnje uvo). Kod ozbiljnih, uznapredovalih slučajeva bolesti, unutrašnje uvo može biti zahvaćeno, i kako oba simptoma imaju veliki, mada promenljiv uticaj na HRQoL (82), smatrali smo da ih treba na neki način izdvojiti i izmeriti njihov doprinos ukupnom skorom upitnika, odnosno njegovim subskorovima. Takođe razmatrali smo potencijalni doprinos sistema za bodovanje koji bi doprineo preciznosti upitnika, pokazujući nam tačno na kom mestu se pojedina pitanja razdvajaju (79). Iako su naši podaci već numerički, redukcija nelinearnih karakteristika odgovora sistemom bodovanja, kao što su efekti „*floor*” i „*ceiling*” efekti, može značiti puno za optimizaciju metričke validnosti, može poboljšati preciznost i distribuciju i omogućiti nam njihovu procenu metodama parametarske statistike.

Poslednjih godina u literaturi se može konstatovati pregršt radova koji se bave konstrukcijom, validacijom i mogućim aplikacijama upitnika kratke forme, tzv. PROM. Iako upitnici kratke forme imaju mnogo prednosti (manje vremena neophodnog za popunjavanje, lakša obrada podataka, itd.), mora se stalno imati u vidu da potreba za

kratkom formom i sve veće skraćivanje upitnika mogu ozbiljno ugroziti dobre psihometrijske karakteristike jednog upitnika.

Da bismo mogli da tvrdimo da je jedan upitnik adekvatan i prihvatljiv za merenje određenih domena moraju biti ispunjena 4 uslova. Prvi, svrha upitnika (npr. da li posmatramo neko stanje, odnosno bolest u svrhe naučnog istraživanja ili u kliničke svrhe, ili pak procenjujemo institucije ili individualne kliničare - može biti delimično konfliktna). Instrument koji koristimo mora da ispunjava neophodne standarde, kao i da sadrži informacije koje su nam od značaja. Na drugom mestu, upitnik mora biti prihvatljiv i razumljiv ispitanicima sa stanjem koje ispituje, ne sme biti predugačak ili sadržati nepristojna ili teška pitanja. Treće, mora ostvariti dobar kompromis između opšte pouzdanosti (uglavnom se tiče broja pitanja) i specifične validnosti. I poslednje, ravnoteža između ukupnog skora na upitniku i podrživih subskorova pojedinih domena upitnika, mora biti definisana kao bi se opravdale odluke o zadržavanju svih pitanja ili o eventualnom bodovanju. Konvencionalni način konstrukcije upitnika podrazumeva najčešće maksimizaciju njegove konzistentnosti (*Cronbach* alfa koeficijent) i kako je to veoma uzak kriterijum, on postaje nedovoljan u slučajevima kada kratkoća upitnika ograničava da se formiraju subskorovi (radi ekološke validnosti) i kada svaki od njih ne sadrži dovoljno pitanja da bi se izmerila njihova konzistentnost. Ipak što se tiče ukupnog skora na upitniku, mera konzistentnosti će zavisiti delimično i od uopštene povezanosti tj. korelacije simptoma bolesti koji su uključeni i od postignutog kvaliteta mernog instrumenta.

Usvojeni merni instrument koji je u procesu validacije može postati *de facto* standard, i ukoliko se neka pitanja odbace, najčešće se ne dodaju nova iz praktičnih razloga. Tako da se tvorci, odnosno ljudi uključeni u proces standardizacije i prevodioci na svakom nivou susreću sa dilemom da li je taj instrument zadovoljio kriterijume za nastavak njegove upotrebe i da li ima smisla dalji razvoj u smislu razvoja sistema za bodovanje.

To je bio razlog da Philips, Haggard i Yung konstruišu COMQ-12 upitnik, potencijalno za upotrebu kao PROM, koji sadrži pitanja koja se nalaze u njihovim pretečama (CES i COMOT-15), ali koji ima manje pitanja od oba svoja prethodnika. U prvom delu ovog istraživanja, mi smo želeli da doprinesemo standardizaciji i validaciji upitnika koji je još u svojoj u ranoj razvojnoj fazi. Urađena je validacija i kulturološka adaptacija upitnika na srpski jezik strogo poštujući internacionalne preporuke. Kako su samo minimalni

psihometrijski detalji o upitniku do sada publikovani (18, 67-69), mi smo se odlučili da ispitamo sve tri forme validnosti (sadržaja, konstrukta i metričku) uz test-retest pouzdanost srpske verzije upitnika, kako bi smo doneli ispravnu odluku da li se upitnik može primeniti na većoj populaciji.

Pouzdanost ukupnog skora COMQ-12. Kako je COMQ-12 konstruisan kao specifičan upitnik, iz naših rezultata se jasno vidi da je njegova diskriminativna sposobnost zadovoljavajuća, jer su skorovi na upitniku znatno viši kod pacijenata sa aktivnom formom bolesti nego sa neaktivnom. Stariji pacijenti, sa potencijalno dužim trajanjem bolesti i samim tim većim oštećenjem slušne funkcije su imali veći skor na upitniku i nakon korekcije za uzrast. Takođe viši skorovi na upitniku su zabeleženi kod pacijenata sa višim prosečnim vrednostima aPTA i većim ABG na audiometriji.

Visok Cronbach-ov alfa koeficijent je siguran dokaz koji govori protiv niskog kvaliteta podataka ili greške. Kako je on u stvari indeks homogenosti, on nije dobar prognostički pokazatelj različitih formi validnosti (5), niti vrši pravilan odabir pitanja za ekološku validnost, kada se bavimo konstruktima koji su u osnovi heterogeni. U ovome se u stvari i krije izazov pri merenjima generičkih mera kao što je QoL. Za skale koje su homogene preporučene vrednosti Cronbach-ov alfa koeficijenta za procenu individualnih pacijenata treba da budu iznad 0,8 (dobro) ili čak iznad 0,9 (odlično). Ne treba izgubiti iz vida da postoje i jaki psihometrijski protiv argumenti koji govore da veoma visoke vrednosti ovog indeksa, pogotovo ako se koriste kao jedini kriterijum u razvoju upitnika, mogu dovesti do razvoja površnih ili preuskih mernih instrumenata (74). Cronbach alfa u našem istraživanju je bio iznad konvencionalnog minimuma od 0,7 (pri prvom popunjavanju upitnika je iznosio 0,825 i pri ponovnom nakon 4 nedelje, 0,847) i mogu se smatrati dovoljno visokim da bi se upitnik koristio u kliničkom okruženju. Smatramo da ove visoke vrednosti odgovaraju visokoj pouzdanosti upitnika (bez koje pokazana visoka test-retest pouzdanost se ne bi pojavila). Prethodno objavljene vrednosti za Cronbach alfa koeficijent za verzije upitnika na engleskom, flamanskom holandskom i ruskom jeziku su imale diskretno više vrednosti nego naša; za engleski 0,889 i za ruski 0,860 (18, 67, 68). Ne smatramo da ove male razlike u bilo kom pogledu nagoveštavaju nedostatke u našim podacima, jer smo dokazali direktno jaku faktorsku strukturu, sa manje homogenosti (nešto slabijom PC komponentom).

Upitnik je pokazao i odličnu pouzdanost, sa ICC vrednošću od 0,985. Za verziju upitnika na flamanskom holandskom ICC vrednost je iznosila 0,859 (67), što je takođe iznad minimuma, podržavajući tako interpretaciju i poređenje sa verzijom na engleskom jeziku. Smatramo da se ove razlike u vrednostima, mogu verovatno pre pripisati kliničkim subpopulacijama pacijenata (njihovoj većoj heterogenosti) i njihovoj strukturi nego jezičkim varijacijama kao takvim.

Obrazac „zasićenja” pitanja i zadovoljavajuće faktorsko rešenje. Prilikom skaliranja nivoa odgovora na pitanjima, broj *eigenvalue* >1,0 je sa četiri pao na tri, ali je porastao % objašnjena totalnog variranja. Pošto su lažno-pozitivne greške moguće u identifikaciji faktora, „pronalaženje” više faktora ne znači da je pronađeno rešenje bolje. Skladnost faktorskog rešenja i mogućnost različitih primena je takođe cilj, odnosno 3 faktora su bolje podržana na 12 pitanja nego 4. Kao što je već je istaknuto u rezultatima ovog rada, rešenje sa 4 faktora dovodi do cepanja prvog faktora u tro-faktorskom rešenju, što je i donekle logično. Prethodno objavljena PCA za englesku verziju upitnika, nakon uklanjanja 11-og pitanja (nije imalo dovoljno „zasićenje” na PC da bi bilo zadržano) je preferirala dvo-faktorsko rešenje. U našim rezultatima dvo-faktorsko rešenje je pokazalo slabu interpretabilnost i zato je naša preporuka da se koristi tro-faktorsko rešenje.

Ovo poređenje i stabilnost koja je viđena između faktorskih rešenja pri analizi rezultata pri prvom popunjavanju COMQ-12 upitnika i drugom (nakon 4 nedelje) je nagovestio da pouzdanost i generalizacija rezultata mogu biti potpomognuti bodovanjem i uzimanjem prosečnih vrednosti podataka, kako za definisanje skora tako i za dokazivanje validnosti. Postoje četiri glavna razloga zbog čega nismo izabrali četvoro-faktorsko rešenje na osnovu postojećih podataka: a) količina *cross-loadinga* je veća u 4 nego u 3 faktorskom rešenju, dajući manje preciznu interpretaciju faktora; b) kriterijum minimalne pouzdanosti da se ima bar tri pitanja sa visokim „zasićenjem” se ne može ispuniti za jedan od 4 faktora; c) postoji minimalna dobit u performansama koja je prikazana u tabeli 5 u odeljku Rezultati; i d) poslednja rotirana *eigenvalue* je dovoljno visoka za tri faktora, oko 2,00, dok za četiri nije (tabela 4).

Konvencionalno usko pravilo da se koriste sve i samo broj nerotiranih *eigenvalues* koje su iznad 1,00 takođe ne bi bilo zadovoljeno ovde (četvrta je bila 0,910); ipak za

eigenvalues između 0,90 i 1,30, i četiri prethodno navedena razloga (a)-(d) su takođe neophodni za donošenje dobre odluke.

Ove tri neophodne odluke su donete i mi smo opravdano izdvojili 3 faktora u rotiranoj Varimax EFA; pri tome procenti za objašnjenje ukupnog variranja (25% za dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene službe, 21% za prijavljene probleme sa sluhom i 18% za simptome uva) delimično proističu iz jednakog broja pitanja sa visokim „zasićenjem”. Prvi, drugi i treći faktor u našoj analizi su jasno izdvojeni, doprinoseći svaki ponaosob odgovarajućem domenu upitnika. Prvi faktor (opšti uticaj, odnosno restrikcije u svakodnevnom životu i korišćenje zdravstvene zaštite) je pokazao najveću heterogenost (tako da bi se moglo očekivati i razdvajanje ovog faktora na 2 dela, tako dovodeći do pojave 4 subfaktora), ali to je donekle i karakteristično za opšte (generičke) mere. Drugi faktor je bio jasno ograničen i sadržao je pitanja koja se tiču sluha tj. smetnji sa sluhom kod kuće i u bučnoj sredini, kao i pitanje o zujanju u uvu. Treći interpretirani faktor, je takođe bio homogen i sadržao je pitanja koja se tiču simptoma COM, curenja iz uva, prisustvo neprijatnog mirisa sekreta, postojanje vrtoglavice, kao i pitanje o opštem negativnom uticaju koji COM ima na pacijenta. Dobijanje i potvrda tro-faktorskog rešenja za predviđene domene u COMQ-12 predstavlja prvu, čvrstu potvrdu validnosti sadržaja ovog upitnika.

Održivost tro-faktorskog rešenja u kombinaciji sa interpretativnim oznakama koji reflektuju pojedine domene sadržaja, su potekle iz tradicionalnog kliničkog procenjivanja simptomatologije i dale nam zadovoljavajuće rešenje. *Cross-loading* nije predstavljao veliki problem u ovom uzorku; čak nam je i CFA ukazala na dva pitanja: pitanje 12 („koliko problemi uva negativno utiču na vaše raspoloženje”) koje je zadržano i u dobro zasnovanoj SEM, i na pitanje br. 5 („neprijatnost/bol”) za koje je nešto teže naći objašnjenje. Simptomi unutrašnjeg uva takođe nisu predstavljali prepreku, jer je zujanje uglavnom pripadalo faktoru slušne funkcije, a vrtoglavica faktoru simptomi uva. Step *cross-loadinga* je bio prihvatljiv, i u ovako kratkom upitniku namenjenom uglavnom za PROM upotrebu gde će se uglavnom koristiti ukupni skor na malim uzorcima, mali nivo *cross-loadinga* može čak biti i od koristi. Ova realnost, sa gotovo jednakom podelom pitanja sa visokim „zasićenjem” u četiri ili pet stavki po svakom faktoru, obeshrabruje bilo koju odluku da se doda neko dodatno pitanje, koje bi samim tim i dovelo do potreba restandardizacije upitnika. COMQ-12 je

kraći od mnogih sličnih instrumenata, a pri tom nudi i ukupan skor i podrživ niz subskorova. Ovo je dokaz koji nam omogućava tvrdnju da je COMQ-12 jedini upitnik za COM koji je konstruisan do danas i koji pokriva sa tri domena koja su od značaja za procenu QoL: somatski, psihološki i socijalni (65). U našem slučaju, mi imamo dovoljno dokaza da uprkos tome što je COMQ-12 kraći od svih do sada konstruisanih upitnika, on podržava subskorove na sva tri domena.

Fundamentalna psihometrijska analiza u našem istraživanju je bila opravdana jer smo postigli određenu sigurnost što se tiče ovog zaključka i mogli smo da nastavimo sa kvantitativnom optimizacijom.

Forme validnosti. Metrička validnost se malo poboljšala skaliranjem pitanja, tako što je postignuto bolje faktorsko rešenje. Ova činjenica je i dalje zahtevala dalje istraživanje i primenu na većem broju ispitanika, da bi dobili više podataka o ekstremnim ili retkim nivoima odgovora i da bi kvantifikovali koju tačno ulogu bodovanje COMQ-12 upitnika ima u različitim formama validnosti uključujući i senzitivnost, odnosno sposobnost detektovanja promene. Zato je upitnik korišćen na svim pacijentima koji su pregledani tokom godinu dana (N=246) i na njihovim podacima je takođe urađena detaljna psihometrijska analiza radi potvrde validnosti. Prvobitna veličina efekta pacijent/kontrola je bila veoma visoka, ali su veliki efekti i ranije bili publikovani (65, 83) i naravno to se i očekuje od upitnika specifičnih za određenu bolest, jer je preduslov u razmatranju relevantnih formi validnosti. Još bitnije, pošto je upitnik namenjen procenjivanju pacijenata sa aktivnom formom bolesti, velika veličina efekta korišćenjem prve PC totalnog skora za aktivnu i neaktivnu formu bolesti je preko 1,00 SD i ukazuje na visoku i relevantnu validnost konstrukta (na ovom primeru se takođe može koristiti termin diskriminantna validnost).

Očekivana regresija između HL i slušnog skora je slaba. Jedno od mogućih objašnjenja za to je nedovoljan broj pitanja koji bi mogli da premoste jaz između objektivnog merenja praga osetljivosti i prijavljenog merenja, imajući mnogo determinanti, ne samo HL (kao što je pokazano ranije u dečjoj populaciji, 79). Važno je napomenuti da najveći efekat na sluh kod COM ima u stvari uvo na koje pacijent lošije čuje. Ipak, u tabeli 2, stepen varijacije na uvu na kojem pacijent bolje čuje je uporediv, ali je samo umereno u korelaciji sa HL na uvu na kojem pacijent lošije čuje ($r=0,557$). Uopšte uzet, mogli bi

pretpostaviti da najveći doprinos auditivnom hendikepu i doživljenim problemima, potiče od uva na kojem pacijent čuje bolje (55), koje u našem slučaju može biti samo minimalno povezano sa COM (kod pacijenata sa unilateralnom bolešću), dovodeći tako do disocijacije između merila koje se koristi i odgovora koje dobijamo za bolest od interesa. Glavno pitanje koje se postavlja u ovom prvom delu rezultata je sledeće: da li ima opravdanja da se doda još pitanja o sluhu u upitniku i da tako on postane COMQ-13 ili COMQ-14? Ova disocijacija navedena gore nam govori da je to nepotrebno. Za polugenerički, praktični „*impact*” skor (pitanja o dnevnim aktivnostima i korišćenju zdravstvene zaštite), korelacija sa skalom za mentalno zdravlje potpuno generičkog upitnika SF-36 (koja uključuje raspoloženje i mentalni status) je zadovoljavajuća. Na osnovu ovoga, nešto manja veličina efekta za aktivnost bolesti na ovom parcijalno generičkom subskoru, samo 0,173 SD, zahtevala je dalje ispitivanje na većem uzorku. Najjači dokaz validnosti konstrukta je upravo u SD veličinama efekta za aktivnost bolesti koje su dobijene za sluh (0,795 SD) i za simptome uva (0,707 SD), obe vrednosti značajne, na granici umerenog do velikog efekta, gledajući najšire korišćene granične vrednosti (80).

Snaga i ograničenja validacije COMQ-12 upitnika. U oblasti otorinolaringologije, nivo psihometrijske ekspertize nije visok, i često se u literaturi mogu naći primeri faktorskih skorova ili drugih tipova profilisanja i subskorova koji su dati, ali bez neophodne opreznosti i promišljanja između objavljene pouzdanosti i moguće specifične validnosti, statističke metode najpodesnije za ekstrakciju, interpretaciju i empirijsku adekvatnost ponuđenih skorova (84). Zato smo se u našem radu vodili ne samo rigoroznim pristupom u odlučivanju o ponuđenim subskorovima, nego smo i koristili statističku strategiju koja poštuje *a priori* ograničenja i za svaku donetu odluku (npr. upotreba skaliranih vrednosti ili broj ekstrahovanih faktora) smo imali opravdanje. Poštovanje empirijske adekvatnosti se ogleda u test-retest pouzdanosti i stabilnosti faktorske strukture, a davanje vrednosti veličina efekta nije samo prijavljivanje puke „značajnosti” rezultata, npr. kada govorimo o validnosti konstrukta. Opštem pitanju jednakosti intervala između pojedinih odgovora je pristupljeno uz pomoć skaliranja svakog pitanja.

Potvrda validnosti sadržaja i konstrukta, kao i stabilnosti faktorskog rešenja na većem uzorku. U drugom delu rezultata nakon učinjene eksplanatorne i konfirmatorne faktorske analize potvrdili smo stabilnost inicijalnog faktorskog rešenja i ponovo izdvojili tri subfaktora. Očekivali smo da će priroda same intervencije uznemiriti nivoe odgovora pacijenata i da će neka od pitanja promeniti faktorsku pripadnost. Pitanje broj 6 o vrtoglavici se sada jasno izdvojilo u subfaktoru Prijavljeni problemi sa sluhom, a pitanje 12 (koje je bilo i najznačajniji *cross-loader* u inicijalnom rešenju, je to i dalje), sada sa visokim zasićenjima na prvom i drugom subfaktoru. Redosled subfaktora u tabeli je nešto izmenjen. Prvi subfaktor čine pitanja koja se tiču prijavljenih problema sa sluhom (pitanja br 3 – sluh u kući, 4 – sluh u buci, 5 – nelagodnost/bol, 6 – pojava vrtoglavice i 7 – zujanje u uvu), drugi faktor je i dalje semigenerički i on je pokazao najveću stabilnost na većem uzorku (sadrži ista pitanja kao i na manjem uzorku, pitanja br 8 – neophodnost ograničavanja kvašenja uva, 9 – restrikcije u svakodnevnim aktivnostima, 10 – učestalost poseta lekaru i 11 – upotreba lekova) i treći subfaktor su bili simptomi uva (samo dva pitanja sa visokim „zasićenjem”, broj 1 – curenje iz uva i 2 – prisustvo sekreta neprijatnog mirisa iz uva). Što se tiče pitanja br 12 - opšti uticaj problema sa uvom na QoL, ono je ovog puta diskretno promenilo faktorsku pripadnost i imalo „zasićenja” od 0,531 i 0,436 na prvom i drugom faktoru što je prirodnije nego u inicijalnom rešenju.

Oduvek je bila poznata potreba da se *a priori* model mora testirati faktorskom analizom (danas je to adekvatno nazvana eksplanatorna faktorska analiza), iako u dostupnoj literaturi često postoji negiranje ovog principa i neophodnost za ovu obazrivost. Pravo značenje „*a priori* modela” se razlikuje od konteksta do konteksta. Najčešće označava formalnu teoriju, već objavljenju studiju sa manjom ili većom generalizabilnošću i mogućnošću apstrahovanja individualnih rezultata. Često se CFA pojavljuje sa EFA kao njena sekvenca, jer CFA nam daje konzistentnije, kontrolisanije rezultate i bolje kvantifikovanu aplikaciju faktorske analize na istoj grupi podataka, dok se EFA fokusira brzo na mali opseg pogodnih rešenja pre nego što se uvedu statistička ograničenja i doda snaga upotrebom CFA. Latentne varijable u CFA nisu u potpunosti ekvivalentne faktorima ekstrahovanim pomoću EFA, jer su sva niska „zasićenja” dovedena na nulu, sa izuzetkom ukoliko nisu eksplicitno prepoznata dualnom povezanošću. Dok Varimax rotacija koristi znake i veličine pitanja sa niskim

„zasićenjem” da bi pojačala nultu korelaciju među njima; najmanje k-1 korelacija među pitanjima mora da bude dozvoljena i procenjena u faktorskom rešenju sa k faktora prilikom CFA. Regresije između latentnih varijabli u SEM prikazuje ove kao potencijalne kauzalne uticaje. Treba istaći, da ne postoji ništa loše u korišćenju samo EFA kada je struktura čista, realna i kada imamo veliki uzorak. Odluka da u našem setu podataka uradimo i EFA i CFA je doneta na osnovu uverenja da ćemo takvom upotrebom pokazati veću empirijsku tačnost i iskrenost, i da ćemo biti u prilici da damo tačnije izjave o postojećim nesigurnostima kada operišemo u uslovima koji nisu idealni. Time smo izbegli naivnu empirijsku iluziju da je realna struktura pronađena samo zato što je niz nekih brojeva zadovoljio postojeći arbitrarni kriterijum (npr. poslednja eigenvalue veća od 1). U našem uzorku mi smo morali uvesti određena ograničenja koja bi bila zbunjujuća da su primenjena samo u EFA. Uzrast ispitanika je često koristan za objašnjenje ove pojave i može se posmatrati kao obavezno definišuće ograničenje za razvoj mernog instrumenta koji meri uticaj, takođe u audiologiji imamo primer da izmereni nivo sluha na oba uva mora biti povezan sa subfaktorom koji meri prijavljene probleme sa sluhom. Imali smo najmanje tri, ako ne i više mogućnosti za upotrebu CFA na ovom uzorku: a) uraditi EFA bez i sa ubačenim HL, nadajući se da ćemo pokazati njegovo značajno zasićenje na faktor prijavljeni problem sa sluhom, b) ostaviti HL po strani i u posledičnoj korelaciji ili regresiji pokazati da faktor prijavljeni problem sa sluhom korelira visoko sa HL (validaciona paradigma) i c) inkorporirati HL u CFA kao ograničenje u drugom koraku. Mi smo u našem istraživanju preferirali treći pristup, jer smo smatrali da je bolje da imamo ograničenje koje očigledno ima odnos sa izmerenim sluhom u razvojnom procesu. Postoji još nekoliko prednosti CFA koje bi smo morali navesti ovde: mogućnost kontrole koja pitanja idu sa kojim faktorom, izostavljanje pojedinih pitanja, ili nekih veza, odluke šta raditi sa najočiglednijim primerima *cross-loadinga* tako što ćemo ih uključiti u model i ispitati jačinu povezanosti kao u bilo kojoj SEM, ili čak mogućnost manipulacije sa interfaktorskom korelacijom. Sa ovih 5 mogućnosti, možemo ispitati efekat podobnosti modela, tj. njegovog slaganja, GoF, RMSEA i dr., odnosno, mi na precizan način možemo kvantifikovati veličinu strukturalne razlike između dva modela. Čak se može uraditi i test značajnosti da li je očigledno bolji model, koji se nalazi u granicama određenim varijabilnošću podataka, u osnovi jeste stvarno bolji od nekog drugog modela (85). Detalji sve 4 CFA koje su

urađene na našem uzorku se mogu naći u tabeli 10. i prilogu 6. Kako je broj CFA veza smanjen eliminacijom onih slabijih, ostaje manje (iako još uvek na hiljade njih) modela sa ekvivalentnom strukturom koji se mogu otkriti i od njih još manje onih koji imaju bolju poredbenu pogodnost. Na prelaznom putu ka SEM, broj mogućih modela slične strukture se povećava ponovo, kombinatorički; ali većina mogućnosti nisu senzitivne i imaju relativno lošu podobnost. Tako da samo zanemarljiv broj ekvivalentnih ili podobnijih modela mogu biti pronađeni u našoj SEM analizi, predstavljajući tako model puta SEM-a u dobrom svetlu u strukturnom smislu. Od 300 000 slučajnih permutacija varijabli oko modela, samo dva su bila bolja od prikazanog modela. Tako da možemo zaključiti, da čvrsti okvir dobijen CFA i SEM-om, ide mnogo iznad proste konvencionalne interkorelacije među skaliranim pitanjima (Kronbah alfa), smerovi dve interfaktorske veze i dve značajne veze validnosti konstrukta su logične i daju COMQ-12 upitniku i teoretsku i empirijsku podlogu.

Validnost konstrukta je pokazana i na većem uzorku pacijenata, jer smo ponovo pokazali da faktor prijavljeni problemi sa sluhom pozitivno korelira sa izmerenim vrednostima HL na audiometriji, kao i da skorovi na pitanjima iz drugog faktora – dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite koreliraju sa dva faktora (mentalnim i fizičkim) na SF- 36 upitniku (videti tabelu 12.)

Eksplanatorna faktorska analiza i odluka o skorovanju SF-36 upitnika. Kao što je već napomenuto u odeljku Materijal i metode, postojanje normi za SF-36 i populacionog uzorka za hrvatsku populaciju nas je navelo da pomislimo da bismo ih mogli koristiti i za našu populaciju zbog postojanja malih jezičkih i kulturoloških varijacija. Međutim, tu smo naišli na fundamentalniji problem, koji se tiče načina na koji su subskorovi i pojedini domeni SF-36 upitnika skorovani. Konvencionalni način na koji se svodi skup pitanja i na koji se boduje jedan upitnik se zasniva na faktorskoj analizi (FA), koja je i korišćena pri bodovanju COMQ-12 upitnika (18, 85), ali ne i pri bodovanju SF-36. U SF-36 upitniku 8 domena su postavljeni *a priori* na osnovu kvalitativne ekploracije, ali im nije dozvoljeno da mešaju svoje uticaje u empirijskoj faktorskoj analizi i drugim konvencionalnim psihometrijskim merenjima u finaliziranju bodovanja (koje je bilo više orjentisano ka prostom manuelnom markiranju aplikacionih polja). Drugim rečima, dok je FA bila učinjena na SF-36, ona nije istaknuta kao osnova

za potvrdu validnosti sadržaja skorovanja domena SF-36 (74, 86). Najveći naglasak u konstruisanju sistema bodovanja je u stvari stavljen na kvalitativnu eksploraciju problema sa zdravljem kroz eksperimentalne profile u 8 domena, pre nego na redukciju pitanja i konstruisanje kraćeg instrumenta sa dobro razumljivim kontinuiranim merama za kvantitativna istraživanja.

Imajući u vidu sadržaj SF-36 upitnika, kompozitni skorovi dva ukupna domena (fizički i mentalni) se mogu definisati takođe *a priori*, na osnovu ponderisane sumacije skora pojedinačnih domena ili na bazi faktorske analize. Prvi navedeni pristup je korišćen u standardnom bodovanju i tom prilikom nije bilo omogućeno ukupnom broju pitanja koji podržavaju pouzdanost subskorova da igraju bitniju ulogu u razvoju instrumenta i zato se i subskorovi razlikuju po broju pojedinačnih pitanja. Veoma je teško sa sigurnošću tvrditi da jedna od dve nepoželjne karakteristike skorova domena potiče direktno od želje da se smanji nehomogenost greške koja potiče od same činjenice da postoji različit broj pitanja u svakom domenu, ali i to je možda tačno. Kao što je istaknuto od strane švedskih istraživača dva kompozitna skora koji su ponuđeni u standardnoj verziji SF-36 upitnika nisu nezavisni: ovo u nekim slučajevima može biti prednost, ali je češće nedostatak i direktno proističe iz *a priori* bodovanja i nekorišćenja ortogonalne rotacije u faktorskoj analizi (87, 88). Dodatno, ekstremi pri bodovanju produkuju paradoksalne prekršaje normalnosti.

Kako smo imali na raspolaganju dovoljno veliki uzorak, odlučili smo da sprovedemo određene korake za ponovno kreiranje sistema za bodovanje SF-36 upitnika. Koristili faktorsku analizu kao optimalnu za sumiranje kovarijantne strukture u našem uzorku, imajući u vidu da će faktori verovatno biti suboptimalni za neke druge uzorke pacijenata, na pr. pacijente koje nemaju COM, ili za druge populacije. Zbog toga smo morali tražiti rešenje koristeći svih 36 pitanja podeljenih u dva faktora, kao što je i predloženo praksom i upotrebom dva glavna kompozitna skora. Ovaj pristup nam je omogućio da pretpostavimo ortogonalnost da bi izbegli dvosmislenost i nepotrebne podatke u kasnijim koleracionim maticama, i naravno da bismo izbegli probleme za totalne skorove domena koji se stvaraju pri *a priori* subskorovanju i oslanjanju na konvencionalnu interpretabilnost faktorskih rešenja. Alternativno, rešenje sa jednom principalnom komponentom ili sa tri faktora bi možda bilo validnije od dva faktora: ali kako smo mi želeli da pokažemo pouzdanost i da izbegnemo multipla testiranja nismo

uzimali u obzir više od tri faktora (iako bi takva ekstrakcija bila intrinzički validna shodno broju *eigenvalues* i interpretaciji). Bilo koji pojedinačni mali broj faktora zahteva samo konvencionalnu interpretabilnost faktorskog rešenja. Odlučili smo da ne radimo novo skaliranje instrumenta koji nije naš, ali da uzmemo pitanja koja su bodovana shodno uputstvu na njihovoj pravoj vrednosti, pa potom da upotrebimo ortogonalnu rotaciju (Varimax) faktora koji idu direktno od nivoa odgovora ka nivou domena.

Na naših 246 pacijenata pre tri nerotirane *eigenvalues* su 15,027%, 2,796% i 1,787% i ukupni procenat objašnjene varijanse iznosi 54,47%. Osmi faktor ima vrednost *eigenvalue* od 0,918 tako da ideja o ekstrahovanju 8 faktora ili uzimanju osam subprofilnih skorova se donekle dovodi u pitanje na osnovu ovog uzorka, potvrđujući da je neka racionalna šema agregacije neophodna za ovaj uzorak. Kriterijum *eigenvalues* većih od 1,00 daje gornju granicu za broj opravdano ekstrahovanih faktora kao preliminarni vodič i rezultati nas uopšte ne obavezuju na ekstrakciju 8-1=7 faktora. Strmi pad viđen nakon prvog faktora (prve principalne komponente, vrednost oko 15,03) ka drugom (vrednost 2,8) pokazuje da jednodimenzionalno rešenje je prirodno i bez ispitivanja njegove validnosti tamo gde je to poželjno u naučne svrhe. Naš naučni cilj je mogao i to da uključi, ali nije ograničen samo na to. Do tri dimenzije mogu biti prihvatljive na osnovu stepena slobode, ali odluka kako nastaviti dalje se donosi na osnovu drugih načela. Detaljna SEM analiza sa informacijama od značaja za odabir najpodesnijeg modela na čemu smo i bazirali odluku o odabiru dvofaktorskog nad trofaktorskim rešenjem, koje u stvari visoko korelira sa metalnim i fizičkim komponentnim skorom SF-36 upitnika je data u tabeli 13. Na toj tabeli se takođe mogu videti korelacije između tri COMQ-12 faktora (P1, skalirana verzija) i faktora SF-36, shodno dvo- i trofaktorskom rešenju za SF-36 upitnik. Kao empirijsko *a priori* zaključivanje i osnova za inicijalni strategijski izbor, ovo dovodi do efikasnog kompromisa između prevelikog opsega mogućnosti i daje prostora za pravljenje greške prvog tipa (precenjivanje značaja male korelacije koja se prikazuje kao visoka delimično zbog slučajnosti) i greške drugog tipa, propuštajući moguću informativnu korelaciju između COMQ-12 faktora i onih u SF-36 rešenju. Eksplanatorna mogućnost je poželjno da bude zadržana pogotovu za semigenerički faktor (uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite). Za generalizovanu prihvatljivost SF-36

faktora i njihove interpretacije u prihvaćenom rešenju mora se dodati i drugi kriterijum za sadašnji cilj: konzistentna interpretacija inter-instrumentalnih korelacija. Svrha tabele u prilogu 7 je da prikaže da smo razmatrali bogatije trofaktorsko rešenje za skorovanje SF-36 upitnika i to u odnosu relevantnom za COMQ-12 upitnik. Nismo koristili CFA na ovom upitniku, jer nije naš, ali smo koristili najsenzitivniji test – test permutacija koji pokazuje da za zadati set varijabli nema pogodnijeg modela. Tako da smo u daljem istraživanju i u merenju stepena korelacije sa semigeneričkim drugim faktorom COMQ-12 upitnika koristili dva faktora SF-36 upitnika koja smo ekstrahovali sami putem faktorske analize. Prvi faktor je sačinjen od pitanja koja u potpunosti odgovaraju standardnom mentalnom kompozitnom skor, dok drugi faktor sačinjavaju pitanja iz fizičkog kompozitnog skora sa umereno izraženim *cross-loadingom* za pitanja 1, 13, 14, 15, 16, 21, 22 i 35.

Glavne karakteristike svih pacijenata, operisanih i neoperisanih. Iako su upitnik popunili svi pacijenti kojima je postavljena dijagnoza COM u zatom periodu, samo njih 203 su ispunili inkluzione kriterijume (odnosno nisu imali nijedan od ekskluzivnih kriterijuma) za dalje praćenje. U periodu praćenja 167 pacijenata je podvrgnuto operaciji čiji je obim i tip zavisio od inicijalne proširenosti i aktivnosti samog oboljenja. Detaljne demografske karakteristike i kliničke varijable od značaja se mogu videti u tabelama 15 i 16, vidi se da je u grupi operisanih značajno veći broj pacijenata sa aktivnom formom bolesti, lošijim izmerenim vrednostima na audiometriji na prvoj poseti (i za vazдушnu i za koštanu provodljivost, pa samim tim i za vrednost koštano-vazdušnog zjapa), kao i višem skor na trećem subdomenu COMQ-12 upitnika. Ovo je potpuno razumljivo, jer je sama aktivnost i uznapredovalost oboljenja najznačajniji prediktor za predlaganje operacije (kao što je i pokazano u našoj analizi, visoko statistički značajna razlika). Čak trećina naših pacijenata je imala bilateralnu bolest, što može donekle opravdati nešto lošije početne rezultate sluha. Takođe, inicijalni rezultati sluha, odnosno vrednosti za AC i veličina ABG su u našem uzorku ili nešto viši ili su u skladu sa prethodno publikovanim podacima (63), s tim da postoje objavljene studije sa nešto nižim prosečnim pragovnim vrednostima izmerenim za čiste tonove (17, 64). Takođe rezultati sluha gotovo u potpunosti odgovaraju očekivanom poboljšanju, pogotovo imajući u vidu da je naš uzorak sastavljen od pacijenata koji su u preko 35%

slučajeva već imali operaciju ili na istom, ili na drugom uvu. Prosečno poboljšanje od oko 10 dB kako za aPTA, tako i za ABG se moglo i očekivati (61, 62), mada se u literaturi mogu naći i da su prihvatljive i nešto niže vrednosti, npr. 5,1 dB (57). U više navrata je dokazano da prijavljeni problemi sa sluhom u upitnicima kratke forme ne koreliraju dobro sa izmerenim vrednostima na audiometriji, što je pokazano i u našem istraživanju (56, 57, 89-92). Ipak mora se napomenuti da su istraživanja koja su rađena sa upitnikom koji sadrži više pitanja o sluhu (npr. COMOT-15 koji sadrži čak osam pitanja) su pokazala korelaciju sa izmerenim sluhom na tonalnoj liminarnoj audiometriji (17). U našem uzorku je postojalo minimalno pogoršanje pragovnih vrednosti za koštanu provodljivost, pri čemu je kada se frekvencija od 2 kHz uzme kao referentna za koštanu provodljivost, nema statistički značajne razlike, tako da nema osnova za diskusiju o postojanju jatrogenog oštećenja sluha nakon izvedene operacije. Viši skor na trećem subfaktoru COMQ-12 upitnika koji se tiču simptoma uva (najizraženije prisustvo curenja i sekreta neprijatnog mirisa) se značajno češće sreće među operisanim pacijentima, jer je sama aktivnost oboljenja, kao što je već navedeno, jedan od vodećih razloga za predlaganje operativnog lečenja. Nismo uspeali da pokažemo statistički značajnu razliku u drugim varijablama od značaja između grupe operisanih i neoperisanih pacijenta, prvenstveno smo razmatrali pol, nivo obrazovanja, udaljenost mesta stanovanja od Beograda, dužinu trajanja bolesti, zahvaćenu stranu, kao i lateralnost oboljenja.

Efekti učinjene operacije i osetljivost COMQ-12 upitnika na promenu, odnosno njegovu senzitivnost. Iako je u više navrata ranije u literaturi konstatovana statistički značajna razlika u snižavanju skora na specifičnim upitnicima za COM nakon operacije (15, 17, 63, 64), mi smo u našem istraživanju osećali obavezu da odemo korak dalje i shodno novijim preporukama iz literature o najispravnijem metodološkom načinu prijavljivanja rezultata (92-97), prikažemo veličine efekta izražene u standardnim devijacijama za promenu u skor u COMQ - 12 nakon učinjene hirurške intervencije na obolelom uvu. Kao najbolji način za prikazivanje veličine efekta u rezultatima su prikazane dve vrednosti podataka, i SRM i ES izražene u SD (80, 81). Takodje postojeći kriterijumi za merenje veličine efekta nekog lečenja su i delimično dopunjeni i 2009. godine od strane Savilovskog (98, 99).

Zbog relativno velikog procenta nedostajućih podataka, pogotovo nakon 12 meseci, kao i u većini istraživanja sa praćenjem pacijenata, iako pristrasnost osipanja u našem istraživanju nije bila prevelika, odlučili smo da sve vrednosti od značaja prikazemo na kompletnim podacima i na imputiranim (100). Od izuzetnog je značaja, zbog bazičnog empirijskog rigora i odgovornosti prijavljivanja rezultata, prikazati sve nedostajuće podatke i razumeti ih, ali ukoliko bismo koristimo samo kompletne podatke u našoj analizi imali bismo lošiju prediktabilnost i lošiju generalizaciju rezultata na opštu populaciju (101-103). Od ranije je poznato da fenomen osipanja u studijama može u mnogome uticati na snagu rezultata te studije, ali većina istraživača ne uzima ovu pristrasnost u obzir. Zna se da u studijama sa fenomenom osipanja mogu dobiti pristrasni rezultati ukoliko se individue koje se nisu pojavile na kontroli razlikuju bitnije u odnosu na one koje su ispraćene tokom celog perioda praćenja, pogotovo ako te razlike koreliraju sa ciljnim posmatranim varijablama (104). Takođe fenomen osipanja veći od 20%, kao što je slučaj u našem istraživanju, treba zasigurno da probudi sumnju, i nameće obavezu da se taj fenomen ispita do kraja (105). Standardna praksa, shodno CONSORT kriterijumima, je da se u analizu uključi tabela sa početnim karakteristikama pacijenata koji su praćeni do kraja i onih koji to nisu (70, 105), što je i učinjeno u našim rezultatima (Tabele 15 i 16). To je bio i jedan od glavnih razloga zašto smo insistirali na prikazivanju svih veličina efekta kako na pacijentima koji su imali kompletne podatke (nije postojao nijedan nedostajući podatak), tako i na imputiranim vrednostima (svih 167 operisanih pacijenata u našem istraživanju). Smatramo da nam imputirane vrednosti bolje omogućavaju generalizaciju radne hipoteze, da imamo veću konzistentnost u rezultatima i bolju projekciju na širu populaciju pacijenata. Važno je istaći da smo detaljnom pretragom dostupnih medicinskih servera za publikovanu literaturu na engleskom jeziku, pronašli samo 20 radova iz oblasti otorinolaringologije koju su do sada koristili metode imputacije, tako da možemo reći da je ovakav način prijavljivanja rezultata u našoj oblasti relativno nov i slabo korišćen (106-126). Detalji o načinu na koji je urađena imputacija za nedostajuće podatke su detaljno izneti u odeljku Materijal i metode i u prilogu 9.

Iako smo imali razlog da verujemo da će skaliranje pitanja biti od značaja u poboljšanju ovog mernog instrumenta i smanjiti grešku koja se može javiti pri ovoj gradaciji odgovora (nikada, retko, ponekad, često, uvek), u našem istraživanju smo došli do

zaključka da iako postoje izražene nelinearnosti u regresionim koeficijentima skaliranja, veličine efekta su približnih vrednosti na skaliranim i na neskaliranim podacima. Takođe skaliranje ne pokazuje gotovo nikav benefit kada govorimo o principalnoj komponenti upitnika, kao i o prvom subskoru, ali za drugi, semigenerički se vidi poboljšanje, dok se za treći subskor primećuje pogoršanje pri skaliranju. Na osnovu svega rečenog, možemo zaključiti da prosta sumacija vrednosti odgovora na upitniku, može biti preporučena za praktične upotrebe i može biti od koristi u sledećim kliničkim istraživanjima.

Kao što se može sagledati u Tabelama 19, 20 i 21 (iako smo se za prikazivanje rezultata odlučili za skaliranu derivaciju podataka na prvoj poseti za svih 246 pacijenata, kao marginalno najbolju), većina veličina efekta je nešto viša za imputirane vrednosti nego za kompletne podatke (oko 10%). Kada smo posmatrali verovatnoću pojavljivanja pacijenata na kontroli nakon 6 i 12 meseci, dobili smo da tip učinjene operacije nije od posebnog značaja nakon 6 meseci, ali nakon 12 jeste; i primetili smo da se pacijenti, koji su inicijalno imali teži stepen COM i veću aktivnost bolesti, češće nisu pojavljivali na kontroli, što donekle može objasniti veći efekat učinjene operacije (jer takvi pacijenti bi potencijalno imali i veću korist od učinjene operacije). Takođe, može se primetiti da je veličina efekta nešto niža u podacima koji su uzeti kao prosečne vrednosti razlike između prve i posete nakon 6 meseci od operacije, i smatramo da uzrok tome leži u ograničenju variranja (odnosno opsega) kroz odgovore istog pacijenta, i to se najizraženije sagledava u odeljku imputiranih vrednosti. Ukoliko stvarno postoje benefiti uzrokovanja nakon operacije, onda su oni pod uticajem ovog efekta opsega (variranja kroz odgovore). Kao što je i očekivano, dobijene su veće veličine efekta (veliki efekat) i prosečni nivoi odgovora kako za PC upitnika (1,818), tako i za specifične simptome COM. Za prijavljene probleme sa sluhom je dobijena nešto niža vrednost od 1,157, a za simptome uva viša 1,437. Veličina efekta za semigenerički domen COMQ – 12 upitnika je bila najniža, i izmeren je samo umeren efekat (vrednost od 0,766). Tako nešto se moglo očekivati sa kliničke tačke gledišta, jer operacija na obolelom uvu ima najviše efekta na simptome uva koji se u velikoj većini slučajeva nakon operacije u potpunosti rešavaju, dok sluh kod nekih pacijenata ostaje nepromenjen, ili je čak i pogoršan. Ovo se sagledava u dobro poznatom kliničkom iskustvu da u slučajevima kada imamo proširenu bolest (pogotovo kada govorimo o

skvamoznom aktivnom tipu hroničnog otitisa gde postoji opasnost i od recidiva same bolesti), moramo doneti odluku da se rekonstrukcija lanca slušnih košćica ostavi za II akt, koji se izvodi najčešće 12 do 18 meseci nakon inicijalne hirurgije (u našoj kohorti, 23 pacijenta su imala drugu operaciju na obolelom uvu tokom perioda praćenja od 12 meseci) (126-129).

Izmereni HL na audiometriji je pokazao samo malo, na granici sa umerenim poboljšanjem nakon operacije (ES je iznosila 0,409) i bio je u pozitivnoj korelaciji sa skorom na prvom faktoru COMQ – 12 upitnika (Prijavljeni problemi sa sluhom), dok je veličina izmerenog efekta bila mnogo veća na prvom skorom COMQ-12 upitnika. Izgleda da su pacijenti zadovoljniji sa prosečnom razlikom u HL koja je iznosila u našem istraživanju oko 10 dB. Ne može se isključiti da tom utisku zadovoljstva doprinosi smanjenje, odnosno odsustvo pridružene simptomatologije hroničnog otitisa (naročito prestanak curenja iz uva, osećaja nelagodnosti, kao i vrtoglavice i zujanja), i da nije samo poboljšanje u decibelima relevantno.

Kada govorimo o ograničavanju dnevnih aktivnosti (a tu najčešće govorimo o neophodnosti restrikcije kvašenja operisanog uva), kao i o broju poseta lekaru (i o korišćenju sistemske i topikalne terapije) jasno je da, naročito kod pacijenata sa aktivnim skvamoznim tipom oboljenja kojima je učinjena mastoidektomija sa spuštanjem zadnjeg zida spoljašnjeg slušnog hodnika, usporena epitelizacija operativne šupljine, koja nekada traje mesecima nakon učinjene operacije, zahteva češće posete lekaru radi adekvatne toaleta i češću upotrebu topikalnih lekova (kapi za uši). Tako da umereni efekat operacije na ovaj semigenerički domen upitnika je u skladu sa kliničkim očekivanjima. Takođe pozitivna korelacija i slične veličine efekta pronađene između ovog domena i mentalnog i fizičkog skora na SF-36 upitniku u potpunosti podržavaju ovakvo stanovište.

Skorašnja studija koja je koristila SF-36 i CES upitnik u italijanskoj populaciji je objavila prisustvo značajne korelacije između CES i nekoliko subskala na SF-36 upitniku (najznačajnije na zbiru subskora restrikcija aktivnosti i PF, potom zbiru subskora korišćenje zdravstvene zaštite i skora emocionalne uloge i između zbiru subskora korišćenje zdravstvene zaštite i mentalnog kompozitnog skora na SF-36 upitniku) (130). U našem uzorku, najveće poboljšanje nakon hirurške intervencije su imali skorovi opšteg zdravlja, vitalnosti i mentalnog zdravlja. Iako ranije studije nisu

uspele da detektuju statistički značajnu razliku u skorovima na SF-36 upitniku pre i nakon učinjene operacije na obolelom uvu (15, 17), u našem uzorku mi smo pronašli statistički značajnu razliku (veličina efekta je bila doduše mala; za mentalni skor je iznosila 0,345, dok je za fizički bila malo viša 0,401, prilazeći granici za umereni efekat). Ne mislimo da ova razlika potiče iz načina na koji smo dobili dva skora na SF-36 upitniku (iako su dva prethodna autora koristili kompozitne skorove koji su im bili dostupni iz njihovih populacija, radi se američkoj i nemačkoj populaciji), već smo skloniji da pomislimo da razlika potiče od veličine uzorka koji je ispitivan (za sto pacijenata viši nego u oba pomenuta istraživanja). Iako je razlika pronađena, ona je mala, na granici sa umerenom, ukoliko govorimo jezikom veličine efekta (98). Poznato je da generički upitnici najčešće nisu dovoljno specifični da bi detektovali čak ni malu razliku nakon lečenja specifičnih oboljenja, ali moguće je da dovoljna veličina uzorka može uspeti u tome, kao što je pokazano u našem istraživanju.

Prediktori. Proučavali smo prediktore od značaja za dobijanje preporuke za operaciju i podvrgavanje istoj i multipla logistička regresiona analiza nam je ukazala da su najznačajniji: aktivnost samog oboljenja, prosečne pragovne vrednosti na 4 frekvencije od značaja za razumevanje govora za koštanu provodljivost (odnosno lošiji sluh tj. njegova senziorineuralna komponenta) i viši skor na trećem subskoru COMQ – 12 upitnika (simptomi uva). Razumljivo je da su pacijenti sa stalnim dreniranjem iz obolelog uva i lošijim sluhom, kao i sa čestim egzacerbacijama bolesti, motivisaniji za operativno lečenje i da će se nakon dobijene preporuke pojaviti na zakazanoj operaciji. Što se tiče prediktora od značaja za pojavljivanje na kontrolama (nakon 6 i 12 meseci od operacije) oni se razlikuju u manjoj meri; za kontrolu nakon 6 meseci od operacije najznačajniji su bili pacijenti sa višim skorovima na sva tri domena na COMQ – 12 upitniku, dok je za kontrolu na 12 meseci, najznačajniji su aktivnost same bolesti, tip učinjene operacije i visoki skorovi na drugom (dnevne aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite) i trećem subskoru (simptomi uva) COMQ-12 upitnika. Kao što je ranije navedeno, očekivali smo da će pacijenti sa izraženijim simptomima i češćom potrebom za lečenjem biti motivisaniji za nastavak lečenja. Mora se istaći da su, uopšte uzev, početne vrednosti skora na svakom subskoru COMQ- 12 upitnika te koje u najvećoj meri determinišu vrednosti skorova nakon lečenja. Dobijeni skorovi na SF-36 upitniku,

kao i demografski podaci koje smo koristili u analizi (uzrast, pol, udaljenost od Beograda, itd.) veoma rano ispadaju iz modela, tj. pokazuju se kao manje značajni u predikciji.

Što se tiče prediktora uspešnosti same operacije (kao uspeh operacije je posmatran klinički nalaz bez dokaza o prisustvu rezidue ili recidiva osnovne bolesti) najznačajniji su bili: vrednost koštano vazdušne pukotine, tj. ABG, nakon 6 meseci od učinjene operacije, a nakon 12 meseci, to je bio tip učinjene operacije i ponovo vrednost ABG.

U našem istraživanju smo pokazali da je upotreba PROM upitnika u proceni efekata lečenja, u našem slučaju kod pacijenata sa hroničnim otitisom, od izuzetnog značaja u proceni satisfakcije samih pacijenata učinjenom operacijom, kao i u sagledavanju veličina efekta koji učinjena operacija ima na pojedine domene od značaja za ove pacijente. Iako je ovaj upitnik kritikovan u novijoj literaturi da je previše orjentisan na fizičke simptome (131), (7 od 12 pitanja na upitniku) i da nije sadržao pitanja o anksioznosti, depresiji ili socijalnoj izolaciji koje se sreću kod pacijenata obolelih od hroničnog otitisa, treba istaći da je upitnik sačinjen kao PROM, odnosno kao upitnik kratke forme, i da je insistirano na manjem broju pitanja kako bi se smanjilo opterećenje ispitanika i skratilo vreme za popunjavanje upitnika, dva veoma značajna faktora pri svakom upitnik orjentisanom istraživanju (132-134). Naravno da upitnikom koji sadrži više pitanja mogu da se ispituju svi mogući simptomi koji se mogu pojaviti u toku jednog specifičnog oboljenja, ali treba imati u vidu da su upitnici dizajnirani kao PROM, smišljeni da nam mere efekte određenog vida lečenja i da je od izuzetne važnosti da procene te efekte na najznačajnije i najčešće simptome tog oboljenja (u većini bolesti su to baš fizički simptomi, npr. bol, nelagodnost, curenje iz uva itd. ti koji najviše utiču na kvalitet života ovih pacijenata).

Pokazano je da se kod naših pacijenata kvalitet života visoko statistički značajno poboljšava nakon učinjene hirurške intervencije tj. da je njen efekat ogroman, i mi slobodno možemo dati preporuku za korišćenje ovog upitnika u budućim istraživanjima, pogotovu što je pokazano da prosta sumacija skora daje gotovo približne vrednosti u veličinama efekta, što ga čini izuzetno pogodnim za laku upotrebu i interpretaciju. Takođe se insistira na upotrebi subskorova koji su detaljno definisani na našem uzorku, da se ne bi izgubile važne informacije kako u odgovorima pacijenata, tako i o

veličinama efekta na pojedine simptome i restrikcije dnevnih aktivnosti. Na sadašnjem nivou, PROM upitnici se mogu koristiti u dijagnostičke (procena težine oboljenja, njena aktivnost) i terapijske svrhe (procena efekta lečenja), ali oni takođe mogu biti u koristi i u analizama „korist-cena” da bismo bolje definisali kao kriterijume i indikacije za preporuku određenog oblika lečenja, tako i za prepoznavanje pacijenata koji će imati najviše koristi od, u našem istraživanju, operacije obolelog uva. Iako je „cut-off” vrednost skora na COMQ – 12 upitniku za normalnu populaciju određena kao vrednost 8 ili niže (65, 67, 83), vrednosti za pojedine subskorove još nisu definisane, tako da se nadamo da će u budućnosti to biti učinjeno.

Snaga i ograničenja ovog istraživanja. Ovo je pionirski rad na srpskom jeziku o proceni kvaliteta života pacijenata sa COM upotrebom upitnika kratke forme tj. merilom ishoda koje prijavljuje pacijent. Uključen je veliki broj ispitanika u istraživanje, i to pacijenti i sa neaktivnom i sa aktivnom formom bolesti. Ograničenje je, kao što bi se i moglo očekivati u svakoj većoj studiji praćenja, panel studiji, pojava smanjenog odziva pacijenata na kontrole tj. pristrasnost osipanja (nakon 6 meseci oko 80%, a nakon 12 meseci, 72%) i postojanje nedostajućih podataka. U samo nekoliko studija u oblasti otorinolaringologije je do sada detaljno ispitivana pristrasnost osipanja i korišćena imputacija u davanju predikcija za konačne rezultate od značaja kao što je to učinjeno u našem istraživanju. Trudili smo se da ne prijavljujemo samo statistički značajne rezultate, već i da damo precizne procene veličine efekta učinjene operacije kroz za to najrelevantnije mere efekta, SRM i ES izraženu u SD. Takođe, poslednjih godina u literaturi se mogu primetiti stvarni naponi da se koriste i stvaraju modeli i da modelovanje postane centralni alat u epidemiologiji (137-9). Veruje se da će na ovaj način, klinička istraživanja i epidemiologija, zadržavajući svoju empirijsku orijentaciju, moći da napreduju iznad izolovanih i prostih kauzalnih pitanja o razlikama i asocijacijama (čiji rezultati mogu biti površni i stvarati bespotrebnu kontroverzu zbog nedovoljne pouzdanosti). Zbog toga je ova teza upotrebila skroman, ali odgovarajući stepen tehnike modelovanja u svakom od tri glavna istraživačka pitanja: prilikom donošenja odluke o odgovarajućem bodovanju upitnika, pri interpretaciji mreže uticaja između proksimalne bolesti i kvaliteta života i prilikom određivanja šta je to što dovodi pacijenta na operaciju i da potom dolazi na kontrole ili ne. Takođe, trudili smo se da

naglasimo mogućnost generalizacije rezultata kroz različite pristupe u analizi i merenjima, da bi izbegli stvaranje „buke“ u literaturi tako što ćemo staviti naglasak samo na pronalaženje razlika.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih u našoj studiji, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Sistematski sproveden prevod COMQ-12 upitnika na srpski jezik je ispunio uslove u pogledu validnosti i pouzdanosti. Neke karakteristike kao što su uzrast i stepen aktivnosti bolesti su slične kao u inicijalnom uzorku u engleskoj populaciji, ali sa nešto nižim prosečnim vrednostima. Cronbach alfa koeficijent je iznosio 0,825, a ICC vrednost je bila 0,985.
2. Validnost konstrukta COMQ-12 je pokazana i tro-faktorska struktura upitnika je dokazana primenom i EFA i CFA. Faktori koji su izdvojeni su: (1) prijavljeni problemi sa sluhom (2) uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite, i (3) simptomi uva.
3. Tro-faktorska struktura COMQ-12 upitnika se pokazala veoma stabilnom i nakon 4 nedelje (tokom procesa validacije) i skalirana pitanja daju bolje rezultate nego neskalirana. Metrička validnost (jedinična baza bodovanja) je pokazana u odnosu na dobro tro-faktorsko rešenje.
4. Teoretska validnost je pojačana dobijanjem interpretabilnog modela u odnosu na sva tri ekstrahovana faktora i tri spoljne povezane mere, tako da su obuhvaćene i validnost konstrukta i sadržaja.
5. Diskriminatorna validnost je dokazana ekstremnom pozitivnom vrednošću indikatora zakrivljenosti (“*floor*” efekat) i prosečnim ukupnim skorom od oko dve SD ispod onog dobijenog u grupi pacijenata sa neaktivnom formom COM i tri SD ispod skora pacijenata sa aktivnom formom.
6. Profilisanje subskorova sa tri faktora je trenutno podržano za COMQ-12 na velikim uzorcima pacijenata (u našem slučaju na 246 pacijenata) i prilično je stabilna. Promena

7. U nedostatku standardizovanih vrednosti za našu populaciju, eksplanatorna faktorska analiza SF-36 upitnika nam je omogućila da pronađemo najpodesnije rešenje, koje se po sadržaju gotovo u potpunosti slaže sa originalno predloženim mentalnim i fizičkim kompozitnim skorom.
8. Pronađena je statistički značajna razlika između operisanih i neoperisanih pacijenata u stepenu aktivnosti oboljenja i početnom stanju sluha (HL, PTA BC, ABG). Operisani pacijenti imaju značajno češće aktivnu formu bolesti i lošije pragovne vrednosti za vazдушnu i koštanu provodljivost čistih tonova na tonalnoj liminarnoj audiometriji.
9. Dobijena je visoko statistički značajna razlika u poboljšanju nivoa sluha (prosečnih pragovnih vrednosti čistih tonova za vazдушnu provodljivost na 4 frekvencije od značaja za razumevanje govora) u proseku od 10,14 dB nakon učinjene operacije, kao i u smanjenju koštano-vazdušnog zjapa u proseku za 10,29 dB.
10. Izmerena veličina efekta u poboljšanju sluha nakon učinjene operacije na obolelom uvu je bila mala, na granici sa umerenom, sa vrednošću od 0,409 SD.
11. Pacijenti koji su imali operaciju na obolelom uvu imaju značajno niži skor na COMQ-12 upitniku, odnosno pokazuju visoko statistički značajno poboljšanje u QoL, kako u PC upitnika, tako i u svakom njegovom pojedinačnom subskoru.
12. Ukupan skor na COMQ-12 upitniku, odnosno njegova težinski ponderisana principalna komponenta, ima visoko statistički značajno nižu vrednost nakon učinjene operacije na obolelom uvu, sa velikom veličinom efekta za kompletne podatke od 1,819, a za imputirane je ta vrednost još viša, 1,990.
13. Zabeleženo je visoko statistički značajno snižavanje skora u specifičnim subfaktorima COMQ – 12 upitnika: veličina efekta na prvi subfaktor upitnika - prijavljeni problemi sa

sluhom je iznosio 1,157, a na treći subfaktor - simptomi uva 1,437, odnosno izmeren je veliki efekat učinjene operacije na ove subfaktore.

14. Efekat operacije na obolelom uvu na sniženje skora na drugom, semigeneričkom subfaktoru COMQ-12 upitnika, je takođe bio visoko statistički značajan, ali taj efekat je umeren, sa vrednošću od 0,766.
15. Dobijena je takođe statistički značajna razlika u poboljšanju kvaliteta života pacijenata merena SF-36 upitnikom nakon učinjene operacije, sa malom do umerenom veličinom efekta i vrednostima za mentalni skor od 0,345 i za fizički od 0,401.
16. Najveća promena na subdomenima SF-36 upitnika u smislu poboljšanja kvaliteta života nakon učinjene operacije je primećena u domenima opšteg zdravlja, vitalnosti i mentalnog zdravlja.
17. Najznačajniji prediktori za davanje preporuke za operativno lečenje, kao i za podvrgavanje samoj operaciji su identični i to su: aktivnost samog oboljenja, prosečne pragovne vrednosti na 4 frekvencije od značaja za razumevanje govora za koštanu provodljivost (odnosno lošiji sluh) i viši skor na trećem subskoru COMQ – 12 upitnika (simptomi uva).
18. Najznačajniji prediktori za pojavljivanje na kontroli nakon 6 meseci od operacije su vrednosti skorova sva tri subskora COMQ – 12 upitnika (što viši skor to je veća verovatnoća za pojavljivanje na kontroli).
19. Što se tiče pojavljivanja na kontroli 12 meseci nakon operacije: najznačajniji prediktori su aktivnost oboljenja, tip izvedene hirurške intervencije i skorovi na drugom (uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite) i trećem subskoru COMQ-12 upitnika (simptomi uva).
20. Najznačajniji prediktor uspeha operacije nakon 6 meseci je vrednost koštano-vazdušne pukotine, dok nakon 12 meseci to su: vrednost ABG i tip izvedene operacije.

7. REFERENCE

- 1 WHO. 1948. Constitution of World Health Organisation. In: World Health Organisation. Handbook of basic documents. Geneva: Palais des Nations.
- 2 Karimi M, Brazier J. Health, Health-related quality of life, and quality of life: what is the difference? *Pharmacoeconomics* 2016 Jul;34(7):645-9.
- 3 Koller M, Lorenz W. Survival of the quality of life concept. *Br J Surg* 2003;90:1175-7.
- 4 Koller M, Klinkhammer-Schalke M, Lorenz W. Outcome and quality of life in medicine: a conceptual framework to put quality of life research into practice. *Urol Oncol* 2005;23:186-92.
- 5 Fayers MP, Machin D. 2007. Quality of life. The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd.
- 6 Bradlyn AS, Ritchey AK, Harris CV, Moore IM, O'Brian RT, Parsons SK et al. Quality of life research in pediatric oncology. Research methods and barriers. *Cancer* 1996;78:1333-9.
- 7 Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of life measures. *J Am Med Assoc* 1994;272:619-26.
- 8 Dawson J, Doll H, Fitzpatrick R, Jenkinson C, Carr AJ. The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings. *BMJ*. 2010 Jan 18; 340:c186.
- 9 Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f167.
- 10 Maile EJ, Youngs R. Quality of life measures in otitis media. *J Laryngol Otol* 2013;127:442-7.
- 11 Health Utilities Inc. Multi-Attribute Health Status Classification System: Health Utilities Index Mark 3 (HUI3). At: <http://www.healthutilities.com/hui3.htm>. Last assessed November 2017.
- 12 EQ-5D. Standardized Instrument for use as a Measure of Health Outcome. At: <https://euroqol.org>. Last assessed November 2017.
- 13 Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-483.

- 14 Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Nov;63 Suppl 11:S383-412.
- 15 Nadol JB, Staecker H, Gliklich RE. Outcomes assessment for chronic otitis media: the Chronic Ear Survey. *Laryngoscope* 2000;110(3 pt 3):32-35.
- 16 Baumann I, Kurpiers B, Plinkert PK, Praetorius M. Development and Validation of Chronic Otitis Media Outcome Test 15 (COMOT-15). Measurement of health-related quality of life in patients with chronic otitis media. *HNO* 2009;57:889-895.
- 17 Baumann I, Gerendas B, Plinkert PK, Praetorius M. General and disease specific quality of life in patients with chronic suppurative otitis media—a prospective study. *Health Qual Life Outcomes* 2011 Jun; 29:9:48.
- 18 Philips JS, Haggard M, Yung M. A new health-related quality of life measure for active chronic otitis media (COMQ – 12): development and initial validation. *Otol Neurotol* 2014;35:454-458.
- 19 World Health Organization. Chronic suppurative otitis media. Burden of illness and management options 2004. Available at: http://www.who.int/pbd/publications/Chronicsuppurativeotitis_media.pdf.
- 20 Gleeson M, Scott Brown WG. 2008. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. London, Hodder Arnold.
- 21 Bluestone CD. Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998;42(3):207-223.
- 22 Homoe P, Christensen RB, Bretlau P. Acute otitis media and age at onset among children in Greenland. *Acta Otolaryngol.*, 1999, 119 (1): 65-71.
- 23 Bluestone CD. Pathogenesis of otitis media: role of Eustachian tube. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(4):281-291.
- 24 Kenna M. Epidemiology and natural history of chronic suppurative otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1988, 97 (2) (Suppl. 137): 8.

- 25 Kenna M. Etiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1988, 97 (2) (Suppl. 137): 16-17.
- 26 Koempel J, Kumar A. Long term otologic status of older cleft lip patients. *Indian J Pediatr* 1997;64:793-800.
- 27 Oveson T, Blegvad-Anderson O. Alterations in tympanic membrane appearance and middle ear function in 11-year-old children with complete unilateral cleft lip and palate compared with healthy age matched controls. *Clin Otolaryngol* 1992;17:203-7.
- 28 Lindeman P, Holquist J. Mastoid volume and eustachian tube function in ears with cholesteatoma. *Am J Otol* 1987;8:5-7.
- 29 Ahn JH, Kim MN, Suk YA, Moon BJ. Preoperative, intraoperative, and postoperative results of bacterial culture from patients with chronic suppurative otitis media. *Otol Neurotol* 2012;33(1):54-59.
- 30 Shim HJ, Park CH, Kim MG, Lee SK, Yeo SG. A pre- and postoperative bacteriological study of chronic suppurative otitis media. *Infection* 2010;38(6):447-52.
- 31 Yeo SG, Park DC, Hong SM, Cha CI, Kim MG. Bacteriology of chronic suppurative otitis media – a multicenter study. *Acta Otolaryngol* 2007;127(10):1062-67.
- 32 Mozafari Nia K, Sepheri G, Khatmi H, Shakibaie MR. Isolation and antimicrobial susceptibility of bacteria from chronic suppurative otitis media patients in Kerman, Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13(12):891-94.
- 33 Prakash R, Juyal D, Negi V, et al. Microbiology of chronic suppurative otitis media in tertiary care setup of uttarakhad state, India. *N Am J Med Sci* 2013;5(4):282-87.
- 34 Lee MR, Pawlowski KS, Luong A, Furze AD, Roland PS. Biofilm presence in humans with chronic suppurative otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141(5):567-71.
- 35 Saunders J, Murray M, Alleman A. Biofilms in chronic suppurative otitis media and cholesteatoma: scanning electron microscopy findings. *Am J Otolaryngol* 2011;32(1):32-37.
- 36 Dornhoffer JL, Gluth MB. *The chronic ear*. New York, Thieme Medical publishers, Inc. 2016.
- 37 Jung JY, Chole RA. Bone resorption in COM: The role of osteoclast. *ORL* 2002;64:95-107.

- 38 Schuknecht HF. Pathology of the ear. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993:191-253.
- 39 Black B, Gutteridge I. Acquired cholesteatoma: classification and outcomes. *Otol Neurotol* 2011;32(6):992-995.
- 40 Jang CH, Merchant SN. Histopathology of labyrinthine fistulae in COM with clinical implications. *Am J Otol* 1997;18:15-25.
- 41 Yetiser S, Tosun F, Kazkayasi M. Facial nerve paralysis due to COM. *Otol Neurotol* 2002;23:580-88.
- 42 Sheahan P, Donneily M, Kane R. Clinical features of newly presented case of COM. *J Laryngol Otol* 2001; 115:962-6.
- 43 Tong Mc, Woo JK, van Hasselt CA. A double-blind comparative study of ofloxacin otic drops versus neomycin polymixin B-hydrocortisone otic drops in the medical treatment of chronic suppurative otitis media. *J Laryngol Otol*, 1996;110:309-14.
- 44 Miro N. Controlled multicentre study on chronic suppurative otitis media treated with topical applications of ciprofloxacin 0.2% solution in single-dose containers or combination of polymixin B, neomycin and hydrocortisone suspension. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2000;123:617-23.
- 45 Macfadyen CA, Acuin JM, Gamble CL. Systemic antibiotic versus topical treatments for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art No.:CD005608.
- 46 Harris As, Elhassan HA, Flook EP. Why are ototopical aminoglycosides still first-line therapy for chronic suppurative otitis media? A systematic review and discussion of aminoglycosides versus quinolones. *J Laryngol Otol* 2016 Jan;130(1):2-7.
- 47 Acuin J, Smith A, Mackenzie I. Interventions for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group. Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003.
- 48 Soldati D, Mudry A. Cholesteatoma in children: techniques and results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2000;52(3):269-276.
- 49 Harris AT, Mettias B, Lesser TH. Pooled analysis of the evidence for open cavity, combined approach and reconstruction of the mastoid cavity in primary cholesteatoma surgery. *J Laryngol Otol* 2016 Mar;130(3):235-41.

- 50 Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of results of treatment of conductive hearing loss. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113 (3):186-87.
- 51 Monsell EM. New and revised reporting guidelines from the Committee on Hearing and Equilibrium. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Sep;113(3):176-8.
- 52 Smyth GD, Patterson CC. Results of middle ear reconstruction: do patients and surgeons agree? *Am J Otol*, 1985 May;6(3):276-9.
- 53 Browning GG, Gatehouse S, Swan IR. The Glasgow Benefit plot: a new method for reporting benefits from middle ear surgery. *Laryngoscope*. 1991 Feb;101(2):180-5.
- 54 Browning GG. Reporting the benefits from middle ear surgery using Glasgow Benefit Plot. *Am J Otol*. 1993 Mar;14(2):135-40.
- 55 Gatehouse S. Determinants of self-reported disability in older subjects. *Ear Hear* 1990;11(suppl):57S-65S.
- 56 Lutman ME, Brown EJ, Coles RA. Self-reported disability and handicap in the population in relation to pure-tone threshold, age, sex and types of hearing loss. *Br J Audiol* 1987;21:45/48.
- 57 Korsten-Meijer AGW, Wit HP, Albers FW. Evaluation of the relation between audiometric and psychometric measures of hearing after tympanoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:256-62.
- 58 Colletti V, Fiorino FG, Sittoni V. Miscalculation of ossicle graft versus implants: long term results. *Am J Otol*. 1987;8:553-9.
- 59 Wang PC, Nadol JB Jr, Merchant S, Austin E, Gliklich RE. Validation of outcome survey for adults with chronic suppurative otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 200;109:249-254.
- 60 Wang PC, Chu CC, Liang SC, Tai CJ, Gliklich RE. Validation assessment of Chinese-version Chronic Ear Survey: a comparison between data from English and Chinese versions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:85-90.
- 61 Wang PC, Jang CH, Shu YH, Tai CJ, Chu KT. Cost-utility analysis of tympanomastoidectomy for adults with chronic suppurative otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Sep;133(3):352-6.

- 62 Bryn JY, Cho YS, Chu H, et al. Standardization for a Korean version of chronic ear survey: translation and verification of validity and reliability. *Korean J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2011;54:755-60.
- 63 Jung KH, Cho YS, Hong SH, Chung WH. Quality-of-life assessment after primary and revision surgery using chronic ear survey. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Apr;136(4):358-65.
- 64 Choi SY, Cho YS, Lee NJ, Lee J, Chung WH, Hong SH. Factors associated with quality of life after ear surgery in patients with chronic otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 Sep;138(9):840-45.
- 65 Phillips JS, Yung MW. A Systematic review of patient-reported outcome measures for chronic otitis media. *Laryngoscope* 2016 Jun;126(6):1458-63.
- 66 Vlastos IM, Kandiloros D, Manolopoulos L, Ferekidis E, Yiotakis I. Quality of life in children with chronic suppurative otitis media with or without cholesteatoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:363-9.
- 67 Van Dinther J, Droessaert V, Camp S, Vanspauwen R, Maryn Y, Zarowski A, Somers T, Offeciers E. Validity and test-retest reliability of the Dutch version of the chronic otitis media questionnaire (COMQ – 12). *J Int Adv Otol* 2015;11(3):248-52.
- 68 Kosyakov SI, Minavnina JV, Philips JS, Yung MW. International recognition of the Chronic Otitis Media Questionnaire 12. *J Laryngol Otol* 2017 Mar;27:1-4.
- 69 Fonseca ACO, Ramos P, Balsalobre FA, Freitas EL, Phillips JS, Yung MW, Bento RF. Validation of a Portuguese version of the health-related quality of life measure for active chronic otitis media (COMQ-12). *Braz J Otorhinolaryngol* 2017 Sep;(Epub ahead of print).
- 70 Shultz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010 Aug;63(8):834-40.
- 71 QualityMetric SF-36 Health survey (original version) language recalls. At: <http://www.qualitymetric.com>. Last assessed January 2017.
- 72 Taft C, Karlsson J, Sullivan M. Performance of Swedish SF-36 version 2.0. *Qual Life Res* 2004 Feb;13(1):251-6.

- 73 Sersic DM, Vuletic G. Psychometric Evaluation and Establishing Norms of Croatian SF-36 Health Survey: Framework for Subjective health Research. *Crat Med J* 2006 Feb;47(1):95-102.
- 74 Mear I. Difficulties of international clinical trials: Cultural adaptation of quality of life questionnaires. In: Chassany O, Caulin C, editors. *Health related quality of life and patient-reported outcomes: Scientific and useful outcome criteria*. Paris: Springer Verlag Publishers; 2002. P.55-62.
- 75 Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Clinical Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the OSPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8(2):94-104.
- 76 Bland JM, Altman DG. Cronbach's alpha. *BMJ*. 1997 ;314(7080):572.
- 77 Dunn TJ, Baguley T, Brunsden V. From alpha to omega: A simple practical solution to the pervasive problem of internal consistency estimation. *Br J Psychol* 2014 Aug;105(3):399-412.
- 78 Kline RB. *Principles and Practice of Structural Equation Modelling*. 4th ed. Guilford Press, London and New York; 2015.
- 79 Milovanovic J, Filipovic SA, Marchisio P, Haggard MP, Zhang MF, Spencer H. Precision-scored parental report questions and HL-scaled tympanometry as informative measures of hearing in otitis media 1: Large-sample evidence on determinants and complementarity to pure-tone audiometry. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Apr;83:113-31.
- 80 Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- 81 Kline P. *The new psychometrics: Science, psychology and measurement*. 1st ed. New York; Routledge; 1998.
- 82 Hallberg L, Hallberg U, Kramer SE. Self-reported hearing difficulties, communication strategies and Psychological well-being (quality of life) in patients with acquired hearing impairment. *Disabil Rehabil* 2008;30:203-12.
- 83 Phillips JS, Yung MW. COMQ-12 scores in adult patients without chronic middle ear disease. *Clin Otolaryngol* 2014;39:362-367.

- 84 Schreiber JB, Nora A, Stage FK, Barlow EA, King J. Reporting Structural Equation Modeling and Confirmatory Factor Analysis Results: A Review. *J Educat Research* 2006;6(99):323-338.
- 85 Bukurov B, Arsovic N, Sipetic SS, Haggard M, Spencer H, Eric JM. Psychometric characteristics of the Chronic Otitis Media questionnaire (COMQ-12): stability of factor structure and replicability shown by the Serbian version. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15:207.
- 86 Kelly A, Rush J, Shafonsky E, Hayashi A, Votova K, Hall C, Piccinin AM, Weber J, rast P, Hofer S. Detecting short-term change and variation in health-related quality of life: within- and between-person factor structure of the SF-36 health survey. *Health Qual Life Outcomes* 2015 Dec;13:199.
- 87 Tucker G, Adams R, Wilson D. Observed Agreement Problems between Sub-Scales and Summary Components of the Sf-36 Version 2 - Alternative Scoring Method Can Correct the Problem. *PLoS One* 2013;8(4):e61191.
- 88 Taft C, Karlsson J, Sullivan M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? *Qual Life Res* 2001;10:395-404.
- 89 Lailach S, Kemper M, Lausurashvil N, Beleites T, Zahnert T, Neudert M. Health-related quality of life measurement after cholesteatoma surgery: comparison on three different surgical techniques. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015 Nov;272(11):3177-85.
- 90 Browning GG. Do patients and surgeons agree? The Gordon Smyth memorial lecture. *Clin Otolaryngol* 1997;22:485-496.
- 91 Bakir S, Kinis V, Bez Y, Gun R, Yorgancilar E, Ozbay M, Aguloglu B, Meric F. Mental health and quality of life in patients with chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:521-26.
- 92 Khalfa S, Dubal S, Veuillet E, Perez-Diaz F, Jouvent R, Collet L. Psychometric normalization of a hyperacusis questionnaire. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002 Nov-Dec;64(6):436-42.
- 93 Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult Measures of General Health and Health-Related Quality of Life. *Arthritis Care and Research* 2011;S11(63):383-412.

- 94 Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers EJ, Berk R et al. Redefine statistical significance. *Nat Hum Behav* 2017, comment, DOI:10.1038/s41562-017-0189-z.
- 95 Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, van der Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, de Vet HCW. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;60:34-42.
- 96 Munafo MR, Nosek BA, Bishop DVM, Button KS, Chambers CD, du Sert NP, Simonsohn U, Wagenmakers EJ, Ware JJ, Ioannidis JPA. A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav* 2017;1:1-9.
- 97 Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, Munafo MR. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev neurosci* 2013 May;14(5):365-76.
- 98 Sawilowsky S. New effect size rules of thumb. *J Mod App Stat Method* 2009;8(2):467-474.
- 99 Steider JH. Beyond the F test: Effect size confidence intervals and tests of close fit in the analysis of variance and contrast analysis. *Psychol Method* 2004;9(2):164-182.
- 100 Molenberghs G, Thijs H, Jansen I, Beunckens C, Kenward MG, Mallinckrodt C, Carroll R (2004): Analyzing incomplete longitudinal clinical trial data. *Biostatistics* 2004;5:445–464.
- 101 Laird NM (1988): Missing data in longitudinal studies. *Statistics in Medicine* 7:305–315.
- 102 Dumville JC, Torgerson DJ, Hewitt CE. Reporting attrition in randomised controlled trials. *BMJ* 2006 April;232:969-71.
- 103 Tierney JF, Stewart LA. Investigating patient exclusion bias in meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005;34:79-87.
- 104 Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hebert P. Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ* 2002;325:652-4.
- 105 Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised controlled trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.

- 106 Laurikkala J, Kentala E, Juhola M, Pyykkö I, Lammi S. Usefulness of imputation for the analysis of incomplete otoneurologic data. *Int J Med Inform.* 2000 Sep;58-59:235-42.
- 107 Sommer M, Geurts JW, Stessel B, Kessels AG, Peters ML, Patijn J, van Kleef M, Kremer B, Marcus MA. Prevalence and predictors of postoperative pain after ear, nose, and throat surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Feb;135(2):124-30.
- 108 Laurikkala J, Kentala E, Juhola M, Pyykkö I. Treatment of missing values with imputation for the analysis of otologic data. *Stud Health Technol Inform.* 1999;68:428-31.
- 109 Theunissen EA, Zuur CL, Józwiak K, Lopez-Yurda M, Hauptmann M, Rasch CR, van der Baan S, de Boer JP, Dreschler WA, Balm AJ. Prediction of Hearing Loss Due to Cisplatin Chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Sep;141(9):810-5.
- 110 van de Heyning P, Muehlmeier G, Cox T, Lisowska G, Maier H, Morawski K, Meyer T. Efficacy and safety of AM-101 in the treatment of acute inner ear tinnitus--a double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study. *Otol Neurotol* 2014 Apr;35(4):589-97.
- 111 Hall AJ, Maw R, Midgley E, Golding J, Steer C. Glue ear, hearing loss and IQ: an association moderated by the child's home environment. *PLoS One.* 2014 Feb 3;9(2):e87021.
- 112 Higson J, Haggard M. Parent versus professional views of the developmental impact of a multi-faceted condition at school age: otitis media with effusion ('glue ear'). *Br J Educ Psychol.* 2005 Dec;75(Pt 4):623-43.
- 113 Bont L, Steijn M, Van Aalderen WM, Brus F, Th Draaisma JM, Van Diemen-Steenvoorde RA, Pekelharing-Berghuis M, Kimpen JL. Seasonality of long term wheezing following respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Thorax.* 2004 Jun;59(6):512-6.
- 114 Ludwig KU, Böhmer AC, Bowes J, Nikolic M, Ishorst N, Wyatt N, Hammond NL, Gözl L, Thieme F, Barth S, Schuenke H, Klamt J, Spielmann M, Aldhorae K, Rojas-Martinez A, Nöthen MM, Rada-Iglesias A, Dixon MJ, Knapp M, Mangold E. Imputation of orofacial clefting data identifies novel risk loci and sheds light on the

- 115 Koopman L, van der Heijden GJ, Grobbee DE, Rovers MM. Comparison of methods of handling missing data in individual patient data meta-analyses: an empirical example on antibiotics in children with acute otitis media. *Am J Epidemiol*. 2008 Mar 1;167(5):540-5.
- 116 Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, Gentile T, Blazar B, Shea TC, Lu J, Isitt J, Cesano A, Spielberger R. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33):5186-93.
- 117 Little P, Stuart B, Hobbs FD, Butler CC, Hay AD, Delaney B, Campbell J, Broomfield S, Barratt P, Hood K, Everitt H, Mullee M, Williamson I, Mant D, Moore M; DESCARTE investigators. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Mar;14(3):213-9.
- 118 Bouroubi A, Donazzolo Y, Donath F, Eccles R, Russo M, Harambillet N, Gautier S, Montagne A. Pain relief of sore throat with a new anti-inflammatory throat lozenge, ibuprofen 25 mg: A randomised, double-blind, placebo-controlled, international phase III study. *Int J Clin Pract*. 2017 Sep;71(9).
- 119 Watson G, O'Hara J, Carding P, Lecouturier J, Stocken D, Fouweather T, Wilson J. TOPPITS: Trial Of Proton Pump Inhibitors in Throat Symptoms. Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016 Apr 1;17:175.
- 120 van de Pol AC, van der Gugten AC, van der Ent CK, Schilder AG, Benthem EM, Smit HA, Stellato RK, de Wit NJ, Damoiseaux RA. Referrals for recurrent respiratory tract infections including otitis media in young children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Jun;77(6):906-10.
- 121 Andabaka T, Globočnik T, Vukelić D, Esposito S, Baršić B. Parental administration of antipyretics to children with upper respiratory tract infections without consultation with a physician. *Croat Med J*. 2011 Feb;52(1):48-54.
- 122 Belongia EA, Berg R, Liu K. A randomized trial of zinc nasal spray for the treatment of upper respiratory illness in adults. *Am J Med*. 2001 Aug;111(2):103-8.

- 123 Kraaijenga VJC, Smit AL, Stegeman I, Smilde JJM, van Zanten GA, Grolman W. Factors that influence outcomes in cochlear implantation in adults, based on patient-related characteristics – a retrospective study. *Clin Otolaryngol* 2016;41(5):585-92.
- 124 Mair EA, Park AH, Don D, Koempel J, Bear M, LeBel C. Safety and Efficacy of Intratympanic Ciprofloxacin Otic Suspension in Children With Middle Ear Effusion Undergoing Tympanostomy Tube Placement: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 May 1;142(5):444-51.
- 125 Brintjes TD, Companjen J, van der Zaag-Loonen HJ, van Benthem PP. A randomised sham-controlled trial to assess the long-term effect of the Epley manoeuvre for treatment of posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Clin Otolaryngol*. 2014 Feb;39(1):39-44.
- 126 Wilson KF, Hoggan RN, Shelton C. Tympanoplasty with intact canal wall mastoidectomy for cholesteatoma: long-term surgical outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013;149(2):292-295.
- 127 Park KT, Song JJ, Moon SJ, Lee JH, Chang SO, Oh SH. Choice of approach for revision surgery in cases with recurring chronic otitis media with cholesteatoma after canal wall up procedure. *Auris Nasus Larynx*, 2011;38(2):190-195.
- 128 Kaylie Dm, Gardner EK, Jackson CG. Revision chronic ear surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006;134(3):443-450.
- 129 Wilson KF, London NR, Shelton C. Tympanoplasty with intact canal wall mastoidectomy for cholesteatoma: long-term hearing outcomes. *Laryngoscope* 2013;123(12):3168-3171.
- 130 Vartianen E. Ten year results of canal wall down mastoidectomy for acquired cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx*, 2000;27(3):227-9.
- 131 Demir UL, Karaca S, Ozmen OA, Kasapoglu F, Coskun HH, Basut O. Is it the middle ear disease or the reconstruction material that determines the functional outcome in ossicular chain reconstruction? *Otol Neurotol* 2012;33(4):580-585.
- 132 Ralli G, Milella C, Ralli M, Fusconi M, la Torre G. Quality of life measurements for patients with chronic suppurative otitis media: Italian adaptation of “Chronic Ear Survey”. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37:51-57.
- 133 Bächinger D, Rössli C, Ditzen B, Huber AM. Development and validation of the Zurich chronic middle ear inventory (ZCMEI-21): an electronic questionnaire for

- assessing quality of life in patients with chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Oct;273(10):3073-81.
- 134 Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118:622-629.
- 135 Murlow CD, Aguilar C, Endicott JE et al. Quality of life changes and hearing impairment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;113:188-194.
- 136 Carabellese C, Appollonio I, Rozzini R et al. Sensory impairment and quality of life in a community of elderly population. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:401-407.
- 137 Gunning-Schepers LJ. Models: instruments for evidence based policy. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:263.
- 138 Hernan MA. Agent-based models for causal Inference – reweighting data and theory in *Epidemiology.* *Am J Epidemiol* 2015;181(2):103-105.
- 139 Krieger N. Epidemiology and the web of causation:has anyone seen the spider? *Soc Sci Med* 1994;39(7):887-903.

PRILOZI

Prilog 1. Srpska verzija opšteg upitnika kratke forme SF-36

STANDARDNA ZDRAVSTVENA ANKETA (SF-36)

UPUTSTVO: Ova anketa ispituje vaše stavove o sopstvenom zdravlju. Podaci će vam pomoći da utvrdimo kako se osećate i koliko ste sposobni za vaše uobičajene aktivnosti.

Odgovorite na svako pitanje zaokruživanjem odgovarajućeg odgovora. Ukoliko niste sigurni kako da odgovorite na pitanja, molimo vas da zaokružite najpribližniji odgovor.

1. Uopšteno, da li biste rekli da je vaše zdravlje:

(zaokružiti jedan broj)

Odlično	1
Vrlo dobro	2
Dobro	3
Slabo	4
Loše	5

2. U poređenju sa stanjem od pre godinu dana, kako biste uopšteno ocenili vaše zdravlje sada:

(zaokružiti jedan broj)

Mnogo je bolje sada nego pre jedne godine	1
Nešto je bolje sada nego pre jedne godine	2
Skoro je isto kao pre jedne godine	3
Nešto je lošije sada nego pre jedne godine	4
Mnogo je lošije sada nego pre jedne godine	5

3. Sledeće stavke odnose se na aktivnosti koje ste mogli da obavljate tokom jednog prosečnog dana. Da li vas vaše zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

<u>AKTIVNOSTI</u>	Da, mnogo ograničava	Da, pomalo ograničava	Ne, uopšte ne ograničava
Naporne aktivnosti , kao što su trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u teškim poslovima	1	2	3
Umerene aktivnosti , kao što su pomeranje stola, guranje usisivača, vožnja biciklom, rad u bašti	1	2	3
Dizanje ili nošenje stvari sa pijace	1	2	3
Penjanje stepenicama nekoliko spratova	1	2	3
Penjanje stepenicama jedan sprat	1	2	3
Savijanje, čučanje, saginjanje	1	2	3
Hodanje više od 1 km	1	2	3
Hodanje nekoliko stotina metara	1	2	3
Hodanje stotinak metara	1	2	3
Samostalno kupanje ili oblačenje	1	2	3

4. Tokom poslednje 4 nedelje, da li ste imali neki od sledećih problema u poslu ili drugim redovnim dnevnim aktivnostima kao rezultat narušenog fizičkog zdravlja?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
Smanjivanje vremena potrošenog na rad ili u drugim aktivnostima	1	2
Ostvarili ste manje nego što ste želeli	1	2
Bilo je nekih vrsta poslova ili drugih aktivnosti koje niste bili u stanju da obavljate	1	2
Imali ste teškoća u obavljanju posla ili drugih aktivnosti (npr. trebalo je uložiti više napora)	1	2

5. Tokom poslednje 4 nedelje, da li ste imali neki od sledećih problema u poslu ili drugim redovnim dnevnim aktivnostima kao rezultat bilo kakvog narušavanja emocionalnog zdravlja (kao što su osećanja depresije ili zabrinutosti)?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
Smanjivanje vremena potrošenog na poslu ili u drugim aktivnostima	1	2
Ostvarili ste manje nego što ste želeli	1	2
Niste uradili posao ili drugu aktivnost tako pažljivo kao obično	1	2

6. Tokom poslednje 4 nedelje, do kog opsega su vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi otežavali vaše uobičajene društvene aktivnosti u porodici, sa prijateljima, susedima ili drugima?

(zaokružiti jedan broj)

Nisu uopšte	1
Pomalo	2
Umereno	3
Prilično	4
Izuzetno	5

7. Da li ste osećali telesni bol, i ako jeste u kolikoj meri, tokom poslednje 4 nedelje?

(zaokružiti jedan broj)

Bez bola	1
Vrlo blag bol	2
Blag bol	3
Umeren bol	4
Težak bol	5
Vrlo težak bol	6

8. Tokom poslednje 4 nedelje, koliko je bol uticao na vaš normalni posao (uključujući posao izvan kuće i posao u sopstvenoj kući)?

(zaokružiti jedan broj)

Nije uopšte	1
Pomalo	2
Umereno	3
Prilično	4
Izuzetno	5

9. Sledeća pitanja se odnose na to kako ste se osećali i kako su vam išle stvari od ruke tokom poslednje 4 nedelje. Za svako pitanje, molimo vas da date jedan odgovor koji najbliže odgovara načinu kako ste se osećali i koliko vremena ste se tako osećali tokom poslednje 4 nedelje:

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	Sve vreme	Najveći deo vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Ni malo vremena
da li ste osećali da ste puni života?	1	2	3	4	5	6
bili ste vrlo nervozna osoba?	1	2	3	4	5	6
osećali ste se tako potišteno da ništa nije moglo da vas razveseli?	1	2	3	4	5	6
osećali ste se spokojno i smireno	1	2	3	4	5	6
imali ste dosta energije?	1	2	3	4	5	6
osećali ste se utučeno i snuždeno?	1	2	3	4	5	6

osećali ste se iscrpljenim?	1	2	3	4	5	6
bili ste srećna osoba?	1	2	3	4	5	6
osećali ste se umorno?	1	2	3	4	5	6

10. Tokom poslednje 4 nedelje, koliko je narušavanje vašeg fizičkog ili emocionalnog zdravlja negativno uticalo na vaše društvene aktivnosti (kao što su poseta prijateljima, rođacima itd.)?

(zaokružiti jedan broj)

- Sve vreme 1
- Najveći deo vremena 2
- Neko vreme 3
- Malo vremena 4
- Nimalo vremena 5

11. Koliko je za vas TAČNA ili POGREŠNA svaka od sledećih tvrdnji?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	Potpuno tačna	Uglavnom tačna	Ne znam	Uglavnom pogrešna	Potpuno pogrešna
izgleda da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
isto sam toliko zdrav/a kao bilo ko koga znam	1	2	3	4	5
mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5

OPŠTE STANJE

Kako se danas osećate?

loše _____ | _____ odlično |

(upiшите vertikalnu crtu (_____) između dve krajnje reči na liniji)

Prilog 2. Originalni COMQ-12 upitnik

Chronic Otitis Media Questionnaire-12 (COMQ-12):

These questions are to find out how badly your ear problems affect you. No machine can do this: only you can tell us. We expect the results from this questionnaire to help us understand which of your ear symptoms is the most important to you. Knowing this will help us improve the ways patients with ear problems are looked after. Please answer the questions below by considering carefully each question asked and then ringing the appropriate number; the numbers each refer to a particular description. There are no right or wrong answers, but please try to think carefully about each question before ringing the appropriate number. Please consider each problem as it has been over the past 6 months.

EXAMPLE:

For the following question, please indicate how often you perform this activity using the scale below and by ringing the appropriate number:

- 0 Never
- 1 At least once every 3 months
- 2 At least once every month
- 3 At least once a week
- 4 Most days in the week
- 5 All the time

How often do you eat toast for breakfast?

0 1 2 3 **4** 5

A person responding like this conveys (s)he usually has toast but not always

If you have any problems answering the questions, please ask a member of the clinic staff for help.

Thank you.

For the following questions, please indicate *how severe* the various elements described affect you, using the scale below and by ringing the appropriate number:

- 0 Doesn't bother me at all
- 1 A minor inconvenience
- 2 A moderate inconvenience
- 3 A major inconvenience but I can cope
- 4 A major inconvenience and I am finding it hard to cope
- 5 The worst thing that has ever affected my life

Symptom severity:

- | | |
|--|-------------|
| 1. Discharge or drainage from the ear | 0 1 2 3 4 5 |
| 2. Having a "smelly ear" | 0 1 2 3 4 5 |
| 3. Hearing problems at home, e.g. requiring the volume of the TV or radio to be turned up. | 0 1 2 3 4 5 |
| 4. Hearing problems when talking to people in groups or when there are noisy surroundings | 0 1 2 3 4 5 |
| 5. Discomfort in and/or around the ear | 0 1 2 3 4 5 |
| 6. Dizziness or feeling "off balance" | 0 1 2 3 4 5 |
| 7. Tinnitus or noises in the ear | 0 1 2 3 4 5 |

For the following questions, please indicate how often the various elements described affect you using the scale below and by ringing the appropriate number:

- 0 Less frequent than once every 6 months
- 1 At least once every 6 months
- 2 At least once every 3 months
- 3 At least once every month
- 4 At least once a week
- 5 Most days in the week

Lifestyle and work impact:

How often have you NOT been able to:

8. Perform your normal daily activities at home work? 0 1 2 3 4 5
9. Wash or shower or bathe as you would like to? i.e., how often have you been fearful of these activities causing an ear infection? 0 1 2 3 4 5

Health service impact:

10. How often have you been to see your GP about your ear problems? 0 1 2 3 4 5
11. How often do you need to take medicines (including eardrops) for your ear problem? 0 1 2 3 4 5

For the following question, please indicate how bad things are, on a scale of '0' to '5'. '0' means not at all, and '5' means the worst you can ever imagine:

General:

12. To what degree do your ear problems 'get you down'? 0 1 2 3 4 5

Please check that you have produced an answer to every question and do ask for help if you find it hard.

Thank you very much for taking part.

Prilog 3. Srpska verzija upitnika o hroničnom zapaljenju srednjeg uva (COMQ-12)

Upitnik o hroničnom zapaljenju srednjeg uva-12 (COMQ-12):

Ova pitanja služe da saznamo koliko Vaši problemi sa uvom negativno utiču na Vas. Ne postoji mašina koja nam to može otkriti: samo Vi nam to možete reći. Očekujemo da će nam rezultati ovog upitnika pomoći da razumemo koji je od Vaših simptoma koji se odnose na uvo najznačajniji za Vas. Saznanje o tome će nam pomoći da poboljšamo načine na koje brinemo o pacijentima sa problemima sa uvom.

Molimo Vas da odgovorite na pitanja navedena ispod tako što ćete svako postavljeno pitanje pažljivo razmotriti i potom zaokružiti odgovarajući broj; svaki broj odgovara određenom opisu. Ne postoje tačni i netačni odgovori, ali Vas molimo da pažljivo razmislite o svakom pitanju pre zaokruživanja odgovarajućeg broja. Molimo Vas da razmotrite svaki problem u odnosu na to kakav je bio u poslednjih 6 meseci.

PRIMER:

Za sledeća pitanje Vas molimo da označite koliko često upražnjavate ovu aktivnost koristeći skalu navedenu ispod i zaokruživanjem odgovarajućeg broja:

0 Nikada

1 Najmanje jednom u svaka 3 meseca

2 Najmanje jednom svakog meseca

3 Najmanje jednom nedeljno

4 U većini dana u nedelji

5 Sve vreme

Koliko često jedete tost za doručak?

0 1 2 3 **4** 5

Osoba koja ovako odgovara saopštava da obično jede tost, ali ne uvek

Ukoliko imate bilo kakvih problema sa odgovaranjem na pitanja, molimo Vas da zamolite člana kliničkog osoblja da Vam pomogne.

Hvala Vam.

Za sledeća pitanja Vas molimo da označite *koliko teško* razni elementi koji su opisani utiču na Vas, koristeći skalu navedenu ispod i zaokruživanjem odgovarajućeg broja:

- 0 Uopšte mi ne smeta
- 1 Mala nelagodnost
- 2 Umerena nelagodnost
- 3 Velika nelagodnost, ali mogu da se nosim s njom
- 4 Velika nelagodnost i teško mi je da se nosim s njom
- 5 Najgora stvar koja je ikada uticala na moj život

Težina simptoma:

1. Curenje ili dreniranje iz uva	0	1	2	3	4	5
2. Prisustvo neprijatnog mirisa iz uva	0	1	2	3	4	5
3. Problemi sa sluhom kod kuće, npr. koji zahtevaju pojačavanje zvuka na televizoru ili radiju	0	1	2	3	4	5
4. Problemi sa sluhom kada razgovarate sa ljudima u grupama ili kada ste u bučnom okruženju	0	1	2	3	4	5
5. Nelagodnost u i/ili u okolini uva	0	1	2	3	4	5
6. Vrtoglavica ili osećaj „gubitka ravnoteže”	0	1	2	3	4	5
7. Zujanje ili šumovi u uvu	0	1	2	3	4	5

Za sledeća pitanja Vas molimo da označite *koliko često* razni elementi koji su opisani utiču na Vas, korišćenjem skale ispod i zaokruživanjem odgovarajućeg broja:

- 0 Ređe od jednom u svakih 6 meseci
- 1 Najmanje jednom u svakih 6 meseci
- 2 Najmanje jednom u svaka 3 meseca
- 3 Najmanje jednom svakog meseca
- 4 Najmanje jednom nedeljno
- 5 U većini dana u nedelji

Uticaoaj na naaain žīvota i posao:

Koliko često NISTE bili u mogućnosti da:

8. Obavljate Vaše uobičajene svakodnevne aktivnosti kod kuće ili na poslu?	0	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---	---

9. Da se perete, tuširate ili kupate kako biste voleli? To jest, koliko često ste bili uplašeni da bi ove aktivnosti mogle izazvati infekciju uva?	0	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---	---

Uticaoaj na zdravstvenu službu:

10. Koliko često ste išli kod Vašeg lekara opšte prakse zbog Vaših problema sa uvom?	0	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---	---

11. Koliko često morate da uzimate lekove (uključujući i kapi za uši) za Vaš problem sa uvom?	0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---	---

Za sledeće pitanje Vas molimo da označite koliko su stvari loše, na skali od „0” do „5”.

„0” označava nimalo, a „5” označava najgore što ste ikada mogli da zamislite:

Uopšteno:

12. Do kog stepena Vaši problemi sa uvom negativno utiču na Vaše raspoloženje?	0	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---	---

Molimo Vas da proverite da li ste odgovorili na svako pitanje i potražite pomoć ukoliko imate poteškoća.

Hvala Vam puno što ste učestvovali.

Prilog 4. Detalji psihometrijske strategije

Dodatne informacije o optimizaciji preciznosti i faktorskog rešenja skaliranjem nivoa odgovora na pitanja

Ukoliko nemamo veliki broj podataka (u našem slučaju je dovoljan i iznosi 120 tokom procesa validacije), odluka da se koriste bodovane vrednosti može biti nesigurna ili marginalna. Ovo je zbog toga što bodovanje korišćenjem malog uzorka može dovesti do grubih procena koje se viđaju na primer kada se vrednosti dele između dva susedna nivoa odgovora (na primer u tabeli 3 u glavnom tekstu, za nivoe 2 i 3 za prvo pitanje). Grubost može rezultirati iz neophodnosti da se združe kategorije zbog retke upotrebe pojedinih nivoa (kao u ovom primeru), koja se može prevazići sa velikim brojem ispitanika. Takva grubost, zbog nepreciznosti procene u slučaju uzoraka srednje veličine, može ipak uticati negativno na sistemsku distorziju skale eliminisanjem koja nastaje uobičajenom nepravilnom praksom da se kodovi nivoa odgovora 1, 2, 3, itd. uzimaju kao njihova prava vrednost. Tabela 3 nam pokazuje da samo tri od 12 pitanja (4, 6 i 12) postižu značajnu diferencijaciju u totalnom skor u između nivoa odgovora "4" i "5"; za ostalih devet, ta diferencijacija je nešto neprimetnija nego za druge korake između nivoa odgovora, ili čak je potpuno zaravnjena ili obrnuta. Takođe se mogu videti i neke druge greške i primeri narušenog kodiranja. Ekstremna dihotomizacija devetog pitanja je neophodna zbog ekstremne zakrivljenosti krive distribucije nivoa odgovora i postojanje platoa na donjem kraju. Isto se može videti i u pitanju 2, kao i delimično u pitanjima 4, 5 i 7. Prihvatanjem skaliranih vrednosti za nivoe odgovora omogućava efikasnu upotrebu ovih očiglednih razlika između pitanja, tako što formiranje obrasca zamenjuje grubost u proceni sa povećanjem broja ispitanika u uzorku.

Princip poklanjanja pažnje jednakim intervalima između mernih jedinica kao što pretpostavlja ukupan zbir ili druge procedure u derivaciji ukupnog skora se ne može osporiti. Ono što može biti osporeno i što zahteva nepristrasnu evaluaciju rezultata praćenja ispitanika, je da li je data faktorska struktura, u datom uzorku, sa datom skalom, odgovorima i pri datoj veličini uzorka, sposobna da smanji grešku procene za ređe nivoe odgovora, ukoliko jeste, to je prednost koju vredi iskoristiti. U potrazi za

optimalnim pristupom za kriterijum validnosti mernog instrumenta, mera iz instrumenta koji se koristi može se koristiti na simplifikovan način (na pr. sirovi total skor), jer je optimalno validiran. Ostale procene su takođe neophodne za poboljšanje faktorske strukture. Prethodni rad na većem uzorku (79) je pokazao poboljšanje korelacija i linearnosti smanjenjem "ceiling" efekata. Mi podržavamo ponovno skaliranje, ali sa pitanjima sa visokim "zasićenjima" skaliranim na faktore, radije nego na PC kao preliminarni total, jer će tako biti efikasnije kada veći uzorak smanji standardnu grešku na procenama (što omogućavaju skalirane vrednosti) za ređe, odnosno ekstremne vrednosti odgovora.

Tabela 5 u glavnom tekstu pruža dokaze za donošenje odluke da se uzmu prosečni podaci da bi se dobilo najpouzdanije i najgeneralizibilnije analitičko faktorsko rešenje iz 120 podataka (60 iz prve posete i 60 iz posete nakon 4 nedelje); ovo takođe i pojašnjava odluku da se ne ekstrahuje 4ti faktor. Redovi predstavljaju pitanja na upitniku u njihovom standardnom redu pojavljivanja, 1-12 koji se mogu identifikovati iz tabele radi interpretacije. Četiri gornja naslova za četiri polja se odnose na izvore podataka u analizi (i broj ekstrahovanih faktora) da bi se dobila formula za bodovanje koja se može primeniti na bilo koji set podataka: isti, ili prilikom neke druge posete, na nekim drugim ispitanicima ili na drugom uzorku u nekoj drugoj zemlji, da bi se izračunali individualni skorovi. Prva stvar koja se primećuje na tabeli 5 je sličnost prve tri kolone, pogotovo kada se pogledaju vrednosti date podebljanim brojevima. Preciznije, sekundarne korelacije za zasićenja na pitanjima između dve posete su u stvari veoma moćan indeks slaganja za bilo koji tip podataka, iako je ovde gotovo nevažno da i primarne korelacije između individua takođe podržavaju faktorsku analizu. Vrednosti iz prve i druge posete (od prvog do trećeg polja), sekundarne r-vrednosti između korespondirajućih 12 parova zasićenja za prvi, drugi i treći faktor, kolona 1 sa kolonom 3, itd. su 0,970, 0,961 i 0,967. Ovo pokazuje veoma veliku stabilnost (replikaciju) faktorskog rešenja. Takođe, opravdava treće polje, prosečene vrednosti iz obe posete (u stvari uprosečene koeficijente skaliranja koji korespondiraju odgovarajućim nivoima odgovora u dva seta podataka na nivou svakog pitanja).

Prosečene vrednosti iz obe posete omogućavaju najmoćniju i najgeneralizabilniju redukciju podataka, i predstavljaju odgovarajući komparator za proučavanje 4-og polja, potencijalnog četvoro-faktorskog rešenja. Korelacije nisu tako odgovarajuće za različite

brojeve ekstrahovanih faktora, zato što najmanje dva faktora iz četvoro-faktorskog rešenja nemaju odgovarajućeg para za poređenje u korespondirajućem tro-faktorskom rešenju. Osim navedenog, najniže numerisani faktori se često teško menjaju ekstrahovanjem dodatnog faktora (potvrđeno za 7-u sa 10-om kolonom u tabeli 5.) i drugi, ili se samo malo menjaju (8-a sa 11-om). Ovde je u stvari treći faktor taj koji se deli da bi omogućio fine detalje u trećem i četvrtom faktoru četvoro-faktorskog rešenja; ali ovi faktori takođe vuku i po jedno visoko zasićeno pitanje iz prvog faktora (p6) i drugog faktora (p7), što se ne može videti u trećem faktoru tro-faktorskog rešenja. Ova dva pitanja koja menjaju svoju faktorsku pripadnost, su u stvari dva pitanja koja se tiču zujanja u uvu i vrtoglavice, svako sadrži *cross-loading* (kurziv) u njihovom tro-faktorskom poreklu. Tako oni doprinose, pri deljenju u 4-F, veoma velikom *cross-loadingu* od čak 7 stavki u poređenju sa samo tri u 3-F. Ovo govori protiv 4-F rešenja. U ovoj promeni faktorske pripadnosti u 4-F rešenju, pitanja koja se tiču zujanja i vrtoglavice povećavaju, pre nego što smanjuju, *cross-loading* i izgleda kao da dele četvrti faktor prema njihovoj (unapred predviđanoj) problematičnoj prirodi. Dodatno, "neprijatnost" je *cross-loader*, ali to nije toliko iznenađujuće, jer prisutna infekcija može biti do tog stepena izražena da bi izazvala osećaj neprijatnosti, kao i naglupost. Dobra ravnoteža između argumenata za i protiv 3-F i 4-F rešenja je data u glavnom tekstu.

Prilog 5. Regresioni koeficijenti i vrednosti standardne greške dobijene testom permutacija za dve najpodesnije derivacije podataka (iz prve posete specijalisti – P1 i prosečne vrednosti iz prve P1 i posete nakon 6 meseci od učinjene operacije P3)

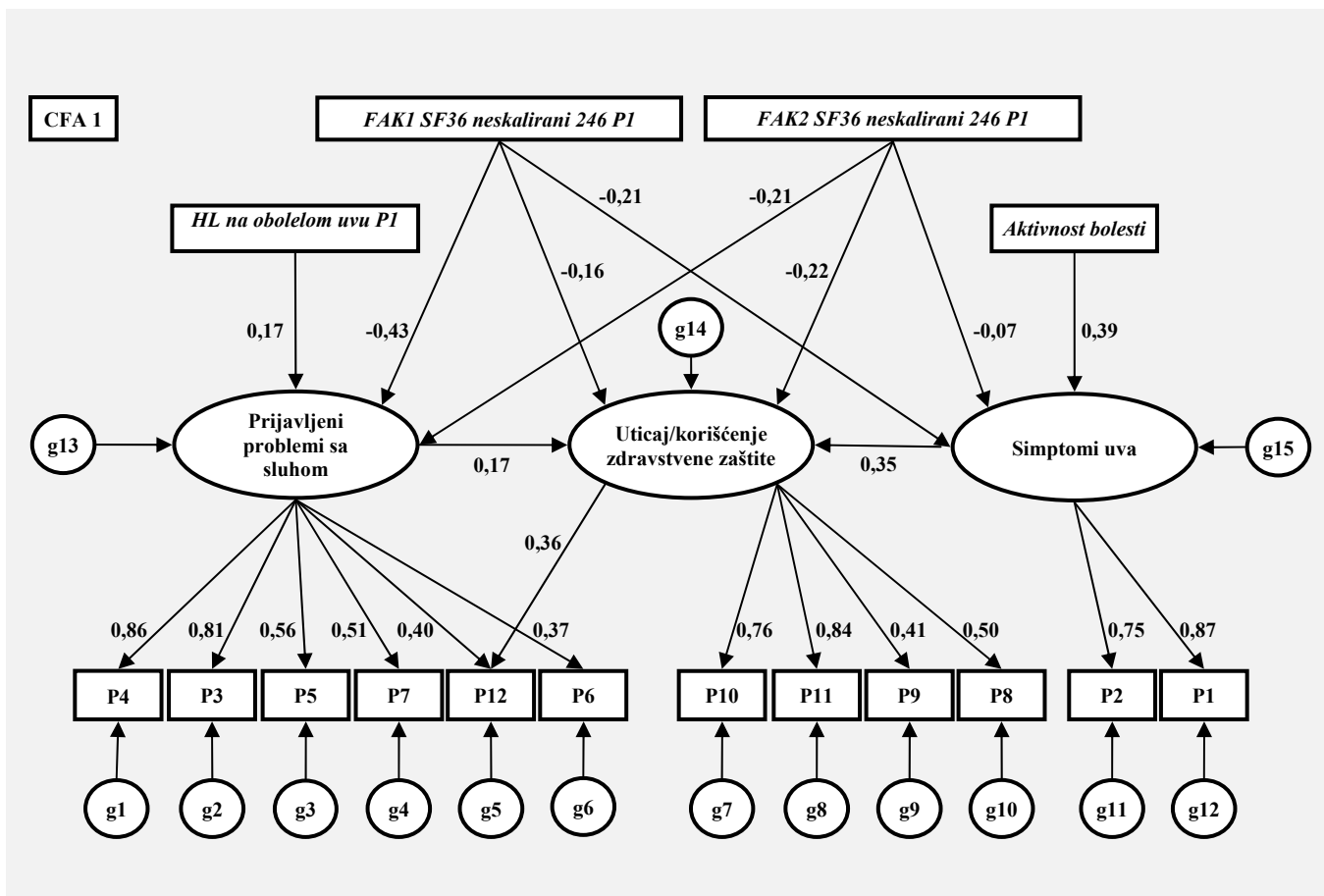
Na urađenom testu permutacija prikazanom na tabeli su dati podaci za prvu posetu otorinolaringologu, prosečna skalirana vrednost između P1 i P3 (nakon 6 meseci od učinjene operacije) i P1 neskaliрана derivacija koje su aplikovane na podatke iz P1 i date u prve dve kolumne, da bi se bolje sagledalo, da li, ukoliko su sve druge stvari jednake, ovaj specifični set podataka na kome je urađena derivacija pokazuje neku prednost u odnosu na ostale. Upoređujući kolumne vidi se da ima prednost, jer derivacija prosečnih vrednosti iz P1 i P3 bolje odgovara slučajevima na kojima je formulisana. U prilogu su regresioni koeficijenti i vrednost standardne greške za svaki od ispitivanih kauzalnih uticaja između subfaktora na COMQ-12 upitniku i dva skora SF-36 upitnika.

Uzorak & derivacija	141 pacijent*	141 pacijent	246 pacijenata	246 pacijenata
Indeks modela ↓	P13 derivacija	P1 derivacija	P13 derivacija	P1 derivacija
RMSEA	0,147	0,146	0,169	0,168
AIC	74,146/54	74,046/54	160,216/70	158,977/70
Broj permutacija	123495	122688	112429	94586
RW, SE: ESS Simptomi uva → Prijavljeni problemi sa sluhom	0,017; 0,061	0,062; 0,077	-0,021; 0,050	-0,016; 0,063
RW, SE: ESS Simptomi uva → aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite	-0,098; 0,064	-0,091; 0,081	-0,022; 0,048	-0,013; 0,061
RW, SE: aktivnost/korišćenje zdravstvene zaštite→ ESS Simptomi uva	1,146; 0,357	0,606; 0,199	1,155; 0,023	0,673; 0,129

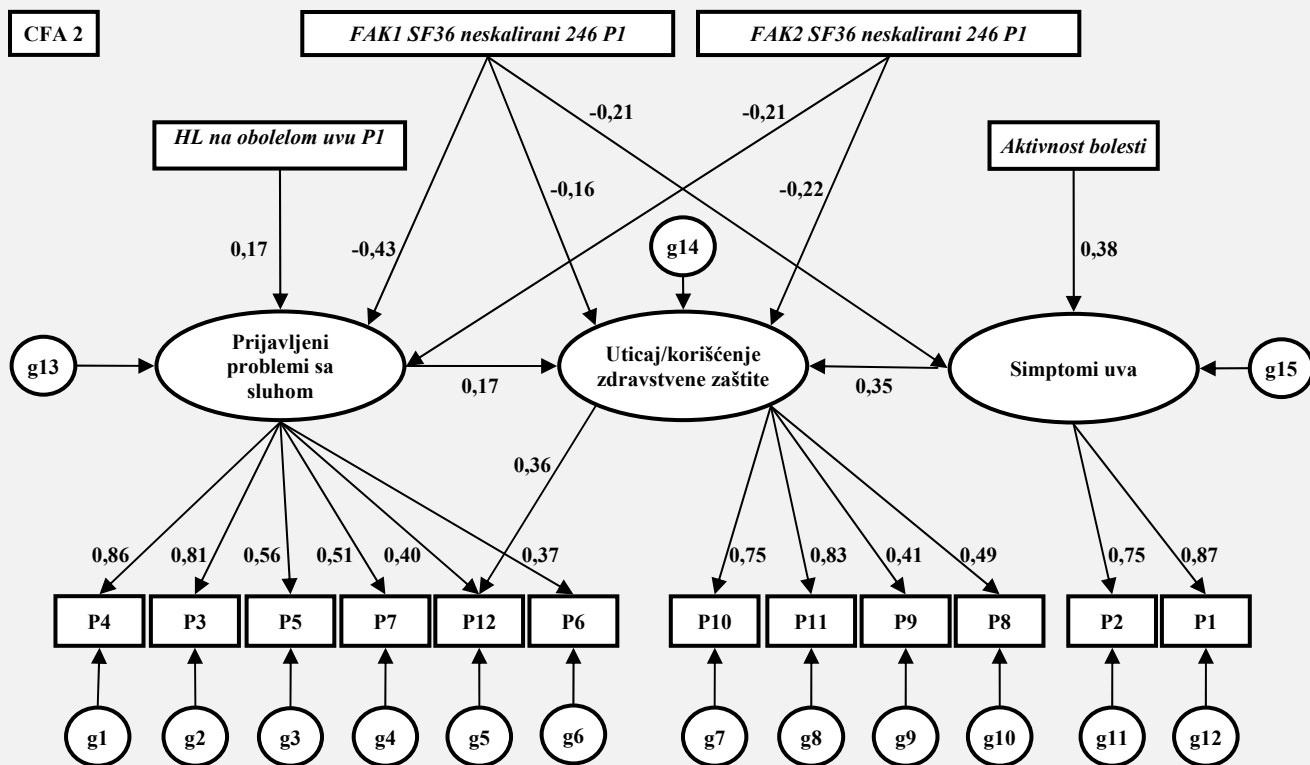
Uzorak & derivacija	141 pacijent*	141 pacijent	246 pacijenata	246 pacijenata
Indeks modela ↓	P13 derivacija	P1 derivacija	P13 derivacija	P1 derivacija
RW, SE: SF-36 mentalni skor → aktivnosti/korišćenje zdravstvene službe	-0,232; 0,016	-0,172; 0,080	-0,278; 0,086	-0,228; 0,061
RW, SE: SF-36 fizički skor→ aktivnosti/korišćenje zdravstvene službe	---	---	-0,264; 0,086	-0,207; 0,061
RW, SE: HL→ Prijavljeni problemi sa sluhom	0,012; 0,006	0,008; 0,004	0,015; 0,005	0,011; 0,003

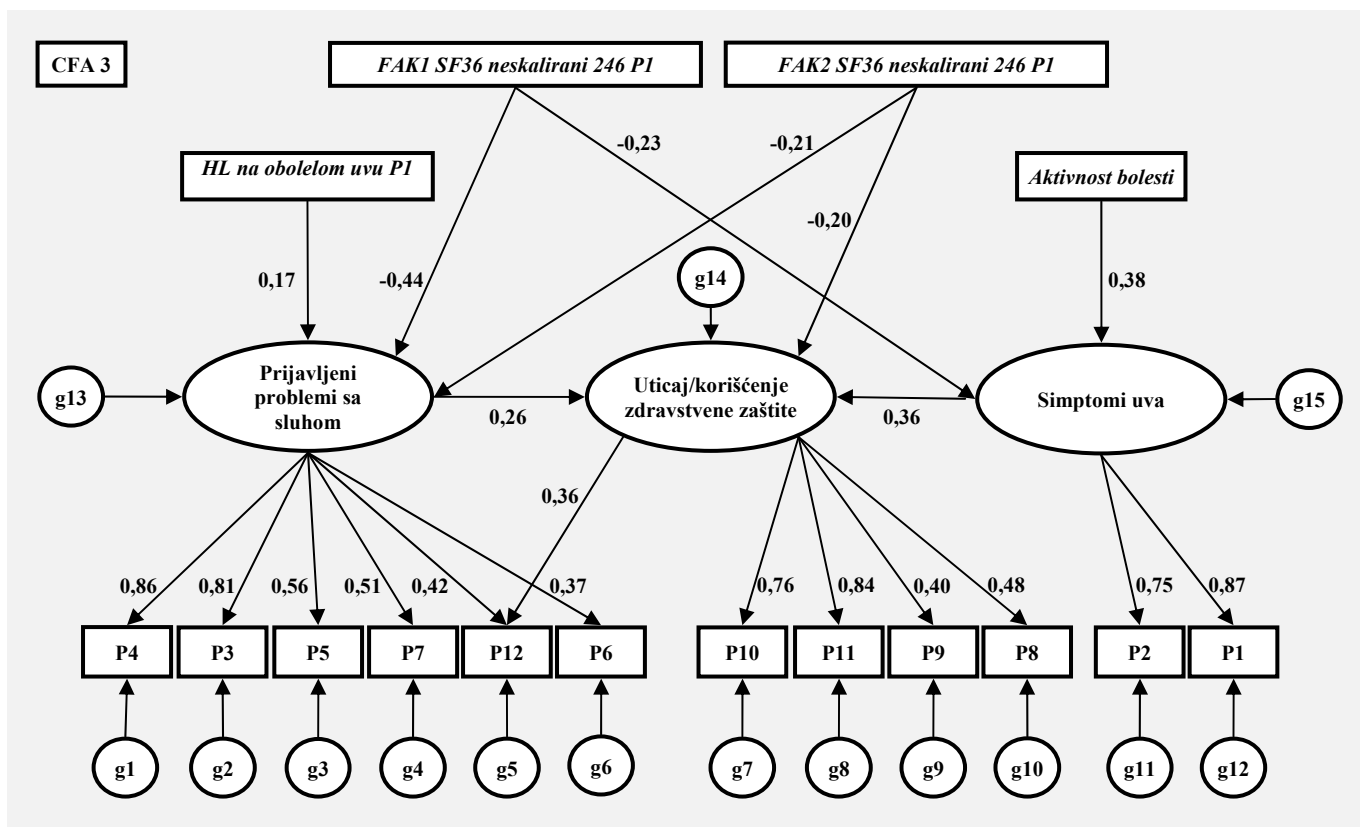
RW – težinski regresioni koeficijenti, SE – standardna greška, RMSEA – *Root Mean Square Errorr Aproximation*, AIC – *Akaike Information Criterion*, pojedinačni subskorovi COMQ-12 upitnika prvi – prijavljeni problemi sa sluhom, drugi – dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite i treći – simptomi uva, Fak 1 i 2 – pojedinačni skorovi SF-36 upitnika prvi mentalni i drugu fizički, HL – nivo čujnosti.

Prilog 6. Tri modela učinjene konfirmatorne faktorske analize na skaliranim vrednostima podataka svih 246 pacijenata pri prvoj poseti lekaru



CFA 2





P1,2,3... - pitanja na COMQ-12 upitniku, HL – nivo sluha, g – greška.

Grafička konvencija za prikazivanje modela strukturalnih jednačina podrazumeva prikazivanje varijabli u pravougaonicima, dok se latentne varijable (u osnovi faktori) prikazuju kao elipse. "Zasićenja" na označenim varijablama (u našem slučaju, pitanja iz COMQ-12 upitnika) se prikazuju kao strelice. Za dodatnu jasnoću i jednostavnost mi smo ovde prikazali: a) vidljive varijable koje određuju validnost konstrukta su dodate, i b) odnos greške za vidljive varijable je prikazan kao krug sa strelicom. Ubačeni brojevi predstavljaju standardizovane regresione težinske koeficijente (*Standardized Regression Weights*, eng. SRWs), koji predstavljaju univerzalnu meru i jedan tip veličine efekta, sličan u konceptu faktorskim "zasićenjima". Nijedno ordinarno pitanje nema "zasićenje" sa SRW manjim od 0,45, osim pitanja 6 (nelagodnost/bol) sa 0,37, pitanja 9 (nemogućnost kvašenja uva) koje ima 0,40 i pitanja 12 sa 0,42, koja u stvari predstavljaju i glavna cross-loading pitanja. Tako da možemo zaključiti da sva pitanja „služe svrsi” i markiraju faktore iz kojih proističu (latentne varijable – elipse). Glavni kontrasti u snazi povezanosti se mogu videti unutar veza same validnosti konstrukta. Veliki SRW za aktivnost bolesti utiče na faktorski skor simptoma uva (0,38; $p < 0,001$) i ima umereni

uticaj SF-36 na aktivnosti i korišćenje zdravstvene službe (-0,23; -0,46), pružaju kontrast malom i marginalnom SRW za nivo sluha na faktorski skor za sluh (0,17).

Prilog 7. Tro-faktorsko rešenje SF-36 upitnika dobijeno eksplanatornom faktorskom analizom

U glavnom tekstu je data eksplanatorna faktorska analiza sa ekstrahovana 2 faktora, koja je i prihvaćena u daljoj statističkoj analizi za određivanje stepena korelacije sa semigeneričkim subskorom COMQ-12 upitnika. S obzirom da se iz prethodno date SEM u tabeli 12 u glavnom tekstu može videti da je model sa tri faktora samo marginalno bolji, radi transparentnosti podataka i radi potvrde prethodno iznete činjenice da u stvari faktor tri nastaje cepanjem drugog faktora na dva dela (fizičke aktivnosti i sva ostala pitanja) u prilogu je eksplanatorna faktorska analiza sa Varimax rotacijom SF-36 upitnika sa ekstrahovana 3 faktora.

Tabela uz prilog 7. Eksplanatorna faktorska analiza sa tri ekstrahovana faktora SF-36 upitnika

Pitanja na SF-36 upitniku	Faktor 1 Mentalni	Faktor 2 Ograničenje u fizičkom funkcionisanju	Faktor 3 Fizičke aktivnosti
Pitanje 28	0,769	0,216	0,181
Pitanje 24	0,753	0,193	0,064
Pitanje 25	0,722	0,147	0,212
Pitanje 30	-0,707	-0,228	-0,152
Pitanje 26	-0,697	-0,282	-0,151
Pitanje 31	0,676	0,215	0,300
Pitanje 23	-0,667	-0,278	-0,217
Pitanje 29	0,651	0,273	0,148
Pitanje 27	-0,645	-0,400	-0,228
Pitanje 20	-0,589	-0,436	-0,214
Pitanje 32	0,562	0,447	0,264
Pitanje 36	-0,480	-0,361	-0,169
Pitanje 35	0,431	0,092	0,291
Pitanje 34	-0,266	-0,220	-0,01
Pitanje 15	0,198	0,733	0,234

Pitanja na SF-36 upitniku	Faktor 1 Mentalni	Faktor 2 Ograničenje u fizičkom funkcionisanju	Faktor 3 Fizičke aktivnosti
Pitanje 14	0,303	0,706	0,246
Pitanje 13	0,359	0,690	0,169
Pitanje 16	0,260	0,671	0,231
Pitanje 22	-0,344	-0,658	-0,296
Pitanje 21	-0,295	-0,647	-0,253
Pitanje 3	0,109	0,612	<i>0,502</i>
Pitanje 8	0,184	0,549	<i>0,484</i>
Pitanje 19	0,402	0,534	0,094
Pitanje 17	<i>0,447</i>	0,530	0,242
Pitanje 18	<i>0,417</i>	0,508	0,179
Pitanje 2	-0,197	-0,429	0,008
Pitanje 1	-0,349	-0,384	-0,276
Pitanje 10	0,193	0,150	0,854
Pitanje 11	0,231	0,026	0,849
Pitanje 12	0,322	0,022	0,706
Pitanje 9	0,156	0,380	0,685
Pitanje 4	0,126	<i>0,412</i>	0,668
Pitanje 5	0,179	<i>0,417</i>	0,644
Pitanje 7	0,064	0,308	0,639
Pitanje 6	0,137	<i>0,482</i>	0,593
Pitanje 33	0,238	0,028	0,396

Podebljanim slovima su data „zasićenja” koja odgovaraju svakom pojedinačnom faktoru, a kurzivom su označena „zasićenja” koja su *cross-loaderi*. Jasno se uočava da treći faktor nastaje cepanjem fizičkog kompozitnog skora na dva dela, i izdvajajući pitanja koja se tiču fizičke aktivnosti u zaseban faktor.

Prilog 8. Pобољшanje skora na COMQ-12 upitniku после učinjene hirurške intervencije, nakon 6 i 12 meseci

U glavnom tekstu je dosta bilo reči o tome da smo u cilju smanjenja pristrasnosti (pogotovo osipanja) i mogućnosti najpodesnijeg modela skaliranja pitanja na COMQ-12 upitniku ispitivali mogućnosti tri derivacije podataka; svih pacijenata tokom prve posete neskalinanih i skaliranih i podataka 142 pacijenta koji su imali kompletne podatke na prvoj poseti lekaru i nakon 6 meseci od učinjene operacije. Kako su u glavnom tekstu rezultata prikazane vrednosti samo za skaliranu derivaciju iz prve posete lekaru specijalisti koja je preferirana, radi transparentnosti podataka u ovom prilogu su date veličine efekta učinjene operacije na principalnu komponentu i pojedine subskorove COMQ-12 upitnika za preostale dve derivacije podataka.

Tabela 1 uz prilog 8. Veličina efekta učinjene operacije na principalnu komponentu COMQ-12 upitnika, kao i na vrednosti subskorova upitnika data za derivaciju neskalinanih podataka iz prve posete

	N	\bar{X} razlika	SD razlika	P1 neskalinana derivacija		
				Pulova na SD	SRM	ES
PC P12 - P34 kompletni	99	1,437	0,936	0,809	1,536	1,775
PC P12 - P34 imputirani	167	1,555	0,920	0,782	1,690	1,989
Prijavljeni problemi sa sluhom P12 - P34 kompletni	99	0,977	0,853	0,773	1,146	1,265
Prijavljeni problemi sa sluhom P12 - P34 imputirani	167	0,997	0,890	0,779	1,120	1,278
Aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite P12 - P34 kompletni	99	0,557	1,036	0,818	0,538	0,681
Aktivnosti/korišćenje zdravstvene zaštite P12 - P34 imputirani	167	0,634	0,955	0,785	0,664	0,809
Simptomi uva P12 - P34 kompletni	99	1,058	0,985	0,713	1,074	1,484
Simptomi uva P12 -P34 imputirani	167	1,222	1,032	0,736	1,183	1,659

P1 – prva poseta, P12 – prosečna vrednost između prve i druge posete (nakon 4 nedelje), P34 – prosečna vrednost između treće i četvrte posete (nakon 6 i 12 meseci od učinjene operacije), N – broj ispitanika, \bar{X} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, SRM – Standardised Response Mean i ES – Effect Size, date kao dva različita načina za prikazivanje veličine efekta neke intervencije, PC – principalna komponenta.

Tabela 2 uz prilog 8. Veličina efekta učinjene operacije na principalnu komponentu COMQ-12 upitnika, kao i na vrednosti subskorova upitnika data za derivaciju skaliranih podataka iz prve i treće posete

	P13 skalirana derivacija					
	N	\bar{X} razlika	SD razlika	Pulovana SD	SRM	ES
PC P12 - P34 kompletni	99	2,185	1,377	1,215	1,586	1,798
PC P12 - P34 imputirani	167	2,337	1,328	1,154	1,760	2,026
FAK1 sluh P12 - P34 kompletni	99	1,151	1,225	1,170	0,940	0,984
FAK1 sluh P12 - P34 imputirani	167	1,140	1,240	1,135	0,919	1,005
FAK2 uticaj P12 - P34 kompletni	99	0,773	1,484	1,173	0,521	0,659
FAK2 uticaj P12 - P34 imputirani	167	0,845	1,362	1,131	0,621	0,748
FAK3 uši P12 - P34 kompletni	99	2,140	1,794	1,315	1,193	1,627
FAK3 uši P12 - P34 imputirani	167	2,432	1,823	1,312	1,334	1,854

P1 – prva poseta, P12 – prosečna vrednost između prve i druge posete (nakon 4 nedelje), P34 – prosečna vrednost između treće i četvrte posete (nakon 6 i 12 meseci od učinjene operacije), N – broj ispitanika, \bar{X} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, SRM – Standardised Response Mean i ES – Effect Size, PC – principalna komponenta.

Prilog 9. Korišćeni metodi imputacije da bi se povećala veličina uzorka i reprezentativnost podataka praćenja

Imputacija za nedostajuće podatke predstavlja visoko specijalizovanu granu primenjene statističke analize. Zbog toga što većina podataka na svetu ima neke nedostajuće vrednosti, a kako te vrednosti mogu ozbiljno ugroziti statističku snagu istraživanja i povećati pristrasnost, najčešće je neophodno da te podatke imputiramo. Tako je imputacija postala jedan od standardnih zahteva za dobru i kvalitetnu metodologiju. Na primer, od 2013. godine, editori u časopisu *New England Journal of Medicine*, sve studije koje se bave analizom efekata neke terapijske metode vraćaju autorima sa zahtevom da imputiraju nedostajuće podatke. Postoji samo mali broj publikovanih radova iz ORL koji pominju neke od metoda imputacije (od 20 pronađenih, samo 4 rada predstavljaju dobre primere) i svi su objavljeni u poslednjih 5 godina. Uopšteno govoreći, imputacija sada pre oslikava našu svest o kvalitetu publikacija i možda povećanu dostupnost izvora o dobroj metodologiji, pre nego mogućnost da će rezultati bez imputacije možda biti sistematski pogrešni.

Jedna od najvažnijih primena imputacije je svakako u randomizovanim kontrolisanim trajalima, gde postoji visoka potreba za metodološkim rigorom i neophodnost za eliminaciju svih vrsta pristrasnosti. Međutim, imputacija nije samo ograničena na taj koncept i korišćena je u našem istraživanju kao način da se jasnije i preciznije procene ishodi lečenja i poboljšanje nakon operacije, kao i da bismo razumeli načine na koji bi pristrasna selekcija pacijenata mogla uticati na obezbeđivanje zdravstvene zaštite. Na primer, da su u našem slučaju, ljudi koji dolaze na kontrole nakon 6 i 12 meseci, bili izrazito pristrasna populacija, sa ishodima koji su više (ili manje) povoljniji nego u čitavoj populaciji uzorka, onda bi se ukupna procena efekta lečenja razlikovala, idealni kandidati za operaciju bi se razlikovali i naponi da se osigura veliki procenat pacijenata tokom praćenja bi se razlikovao, bar kratkoročno. Glavni razlog za vršenje empirijske imputacije u bilo kojoj novoj studiji je da mi u stvari nikada ne znamo sa sigurnošću da li su pacijenti koji se osipaju (tj. ne pojavljuju na kontrolama), oni koji imaju bolje ili lošije ishode lečenja.

Metodi imputacije se najčešće dele na tri tipa, od kojih su drugi i treći najprihvatljiviji:

1. naivni
2. maksimalne verovatnoće i
3. multipli.

Naivni se odnosi na pojedinačnu supstituciju nedostajućeg odgovora najčešće srednjom vrednošću prethodnih odgovora, ili poslednjom vrednošću koja je uneta u longitudinalnom praćenju, ili pretpostavkom da nedostajući podatak predstavlja u stvari odgovor da “nema problema”, ili da je ispitanik smatrao odgovor irelevantnim. Problem sa bilo kojom od navedenih pojedinačnih supstitucija je da smanjuju varijansu i daju lažnu procenu srednje vrednosti, postojanjem manje kompletnih podataka, tako da mogu biti neopravdani, lažni i imati male p vrednosti.

Multipla imputacija je slična *bootstrappingu* na neki način, stvaranje konzervativnih nivoa poverenja u modelima pod pretpostavkom normalnosti rezidua podataka gde su oni odsutni, tako što se intenzivno, kompjuterski stvara generacija multiplih sličnih verzija podataka. Ne postoji apsolutni „*cut-off*“, ali ovi metodi zavise od početka sa adekvatnom veličinom uzorka da bi uvedena varijabilnost bila slučajna i da bi mogli aproksimovati rezultate koje ćemo dobiti shodno teoriji normalnosti. Osnovni broj od 60 podataka se najčešće koristi.

Metoda maksimalne verovatnoće i prostiji metodi bazirani na regresiji svojom primenom uvode nepotrebnu nesigurnost za vrednosti, tako što za svaku nedostajuću vrednost daju i neku razumnu, centralnu vrednost koju bi ona mogla imati, sa malim stepenom kompresije varijanse. Mi smo u našem istraživanju usvojili verziju ovog metoda i kumulativnom imputacijom uspeli smo da minimiziramo i grešku drugog i grešku prvog tipa.

GLM modeli koji su korišćeni da bi se imputirali nedostajući podaci na kompletnim slučajevima imaju slične karakteristike kao i modeli tretmana i omogućili su nam da razumemo kovarijantnu strukturu i determinante ishoda, a ne samo značajnost razlike i veličinu efekta. Tabela u prilogu sumira modele za imputaciju koje smo koristili da bi imputirali nedostajuće podatke za treću posetu (6 meseci nakon izvedene operacije) i za četvrtu posetu (12 meseci od izvedene operacije) za sve varijable od značaja za ishod. Drugim rečima, regresione formule iz ovih modela za ove dve posete na kompletnim setovima podataka su primenjene na individualne karakteristike pacijenata koji su imali

nedostajuće podatke i na taj način su generisane odgovarajuće varijable ishoda da bi se imputirale nedostajuće vrednosti. Najčešće su to bile prethodne početne vrednosti ili vrednosti iz prethodnih poseta za određenu varijablu (sa već imputiranim vrednostima, da bi se povećao N), ali je su i drugi tipovi varijabli unošeni.

Tabela pridružena uz prilog 9. Regresioni koeficijenti koji su korišćeni pri imputaciji nedostajućih podataka za treću i četvrtu posetu, 6 i 12 meseci nakon operacije

	COMQ-12 skalirana P1 derivacija							
	PC		FAK1		FAK2		FAK3	
	KOEF	SE	KOEF	SE	KOEF	SE	KOEF	SE
Poseta 3								
Adj Rsq	0,255		0,208		0,153		0,046	
Intercept	-1,120	0,205	-1,048	0,178	-0,249	0,209	-0,755	0,089
miringoplastika	-0,281	0,185			-0,671	0,244	-0,267	0,103
CWP	0,002	0,173			-0,256	0,232	-0,316	0,098
CWP sa osikuloplastikom	-0,015	0,188			-0,267	0,249	-0,249	0,105
CWD	0,185	0,180			-0,074	0,239	-0,286	0,101
CWD sa osikuloplastikom	0,000				0,000		0,000	
Obrazovanje nedostajući podaci	0,062	0,180	-0,324	0,179				
Osnovna i srednja škola	-0,291	0,148	-0,438	0,145				
Viša škola i fakultet	0,000		0,000					
Prisutne P12 vrednosti	0,220	0,046	0,160	0,045	0,211	0,058		
Uzrast			0,006	0,003				
HL na obolelom uvu P1			0,005	0,002				
Poseta 4								
Adj Rsq	0,463		0,556		0,404		0,280	
Intercept	-0,834	0,085	-0,672	0,117	-0,600	0,059	-0,593	0,068
Prisutne P12 vrednosti								
P3 varijable imputirane	0,572	0,057	0,570	0,059	0,561	0,063	0,327	0,053
Uzrast							-0,003	0,001
HL na obolelom uvu P3 imputiran			0,005	0,002				

P1 – prva poseta lekaru specijalisti, KOEF – koeficijent, SE – standardna greška, PC – principalna komponenta COMQ-12 upitnika, FAK1, 2 i 3 – subfaktori COMQ-12 upitnika (prijavljeni problemi sa sluhom, uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite i

simptomi uva), Adj Rsq – prilagođeni koeficijent determinacije, CWP – kanal *wall-up* timpanomastoidektomija, CWD – kanal *wall down* timpanomastoidektomija, P12 – prosečne vrednosti između prve posete specijalisti i nakon 4 nedelje, HL – nivo čujnosti.

Podaci koji su dati u tabeli su deo obaveze da bi se precizirale procedure koje smo koristili prilikom imputacije. Podaci dati u Metodologiji samog rada odgovaraju na pitanja o veličini i smeru razlika u efektu operativnog lečenja pacijenata sa COM. Ovde treba istaći još nekoliko metodoloških primedbi za ovaj set modela u celini:

- a) Dihotomije koje su korišćene za kategorijske varijable poštuju ordinalnost za ordinalne varijable i poštuju iste cut-off tačke koje se koriste uopšteno za dihotomije, na pr. u logističkoj regresionoj analizi za procenu podvrgavanju operaciji ili za pojavljivanje na kontrolama
- b) Postoje obrasci sličnosti za pojedine termine za unete regresije kroz posete i između varijabli
- c) Uopšteno govoreći, longitudinalna stabilnost (viđena u test-retest pouzdanosti demonstriranoj u drugoj poseti) daje najjači prediktor prethodnog primera za istu varijablu (na pr. P1 i P3, ili P3 i P4) kao što je i očekivano, bazirano na empirijskoj i racionalnoj osnovi
- d) Dok ovo ne bi trebalo uzeti kao neophodan indeks efikasnosti operativnog lečenja, postoji veliki vremenski diskontinuitet u trenutku operacije. Ovo se vidi u prvoj polovini tabele: prvo, jer su regresije koje obuhvataju relacije P1 i P3 slabe, Rsq je 0,20 ili manji, dok su odgovarajući modeli P3 i P4 jaki ($Rsq > 0,40$) i drugo, između varijabli postoji konzistentno rangiranje prediktivnosti. Simptomi uva za koje očekujemo, na osnovu patogeneze i terapijskih hipoteza, da imaju najveći efekat od učinjene operacije, pokazuju najmanju serijsku korelaciju i to velikog opsega, pogotovo za interval između prve i treće posete, gde je Rsq veoma mali 0,046. Naravno da su različiti stepeni benefita prisutni kod pojedinačnih pacijenata, neki imaju malu, a neki pak veliku korist od operacije. Ovaj fenomen je koristan za interpretaciju, imajući u vidu da je subskor simptoma uva na COMQ-12 upitniku, ima samo dva pitanja sa visokim zasićenjem, što povlači sa sobom iskušenja pouzdanosti i snage.

Lista skraćenica korišćenih u tekstu

QoL - kvalitet života

HRQoL - kvalitet života povezan sa zdravljem

PROM - merila ishoda koje prijavljuje pacijent

SF-36 - upitnik o zdravlju kratke forme

CES - Upitnik hronično uvo

COMOT-15 - Test ishoda lečenja hroničnog otitisa-15

COMQ-12 - upitnik o hroničnom zapaljenju srednjeg uva

COM - Hronično zapaljenje srednjeg uva

CSOM - hronično supurativno zapaljenje srednjeg uva

AOM - akutno zapaljenje srednjeg uva

OME - hronični otitis sa efuzijom

MRSA - meticilin rezistentan *Staphilococcus aureus*

MSSA - meticilin osetljiv *Staphilococcus aureus*

TNF – faktor tumorske nekroze

NO – azot monoksid

OMSC – otomikroskopski pregled

CT – kompjuterizovana tomografija

MR – magnetna rezonancija

BC – koštana provodljivost

AC – vazдушna provodljivost

aPTA – prosečna vrednost pragova čistih tonova za vazдушnu provodljivost na frekvencijama od značaja za razumevanje govora

ABG - vazdušno-koštana pukotina

HL – nivo sluha, tj. nivo čujnosti

CWD - mastoidektomija sa spuštanjem zadnjeg zida

ICW - mastoidektomija sa očuvanjem zadnjeg zida

COM-5 – upitnik o hroničnom uvu 5

PF - fizičko funkcionisanje

RP - fizička uloga

BP - telesni bol

GH - opšte zdravlje

VT - vitalnost

SF - socialno funkcionisanje

RE - emocionalna uloga

MH - mentalno zdravlje

SEM - Structural Equation Modeling

EFA – eksplanatorna faktorska analiza

CFA – konfirmatorna faktorska analiza

ES – effect sizes, veličine efekta

SD – standardna devijacija

ANOVA - analiza varijanse

GLM – Generalni linearni modeli

ICC – intraklasni korelacioni koeficijent

PC – principalna komponenta

SRW - standardizovani regresioni težinski koeficijenti

RMSEA - Root Mean Square Error Aproximation

GoF - dobrobit podobnosti, tj. slaganja

ACI - Akaike Information Criterion

P1 – prva poseta

P2 – druga poseta nakon 4 nedelje od inicijalne

P3 – treća poseta, nakon 6 meseci od učinjene operacije na uvu

P4 – četvrta poseta, nakon 12 meseci od učinjene operacija na obolelom uvu

SRM - Standardised Response Mean

Biografija

Bojana M. Bukurov, rođena Panović, je rođena 30.04.1980. godine u Požegi, gde je završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala školske 1999/2000, a završila ga je marta 2006. godine, sa prosečnom ocenom 9,37. Od 2006. do 2009. volontira u KBC Zemun, na Odeljenju otorinolaringologije sa cervikofacijalnom hirurgijom, a od marta 2009. godine je u stalnom radnom odnosu na Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije. Postdiplomske studije iz Otorinolaringologije je upisala školske 2007/2008. Završni rad akademske specijalizacije pod nazivom „Tinitus – mogućnosti konzervativnog tretmana” je odbranila jula 2010. godine, pod mentorstvom Prof. dr M. Štrbca. Doktorske studije iz Epidemiologije je upisala školske 2010/2011. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Aprila 2015. godine je stekla zvanje specijaliste otorinolaringologije, a od decembra iste godine je angažovana kao klinički asistent na katedri Otorinolaringologija sa maksilofacijalnom hirurgijom na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Od oktobra 2017. godine je upisana na subspecijazaciju iz Audiologije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu. Usavršavala se u kako u zemlji, tako i u inostranstvu (Holandija, Austrija, Francuska, Turska). Bila je koistraživač na tri studijska projekta iz Otorinolaringologije i maksilofacijalne hirurgije. Autor je i koautor u više radova publikovanih u domaćim i međunarodnim časopisima, i učestvovala je u preko 40 prikaza na međunarodnim i nacionalnim kongresima iz otorinolaringologije. Oblasti posebnog interesovanja su joj otologija, otohirurgija i audiologija sa vestibulologijom.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dr Bojana Bukurov

broj upisa EP-II-10/10

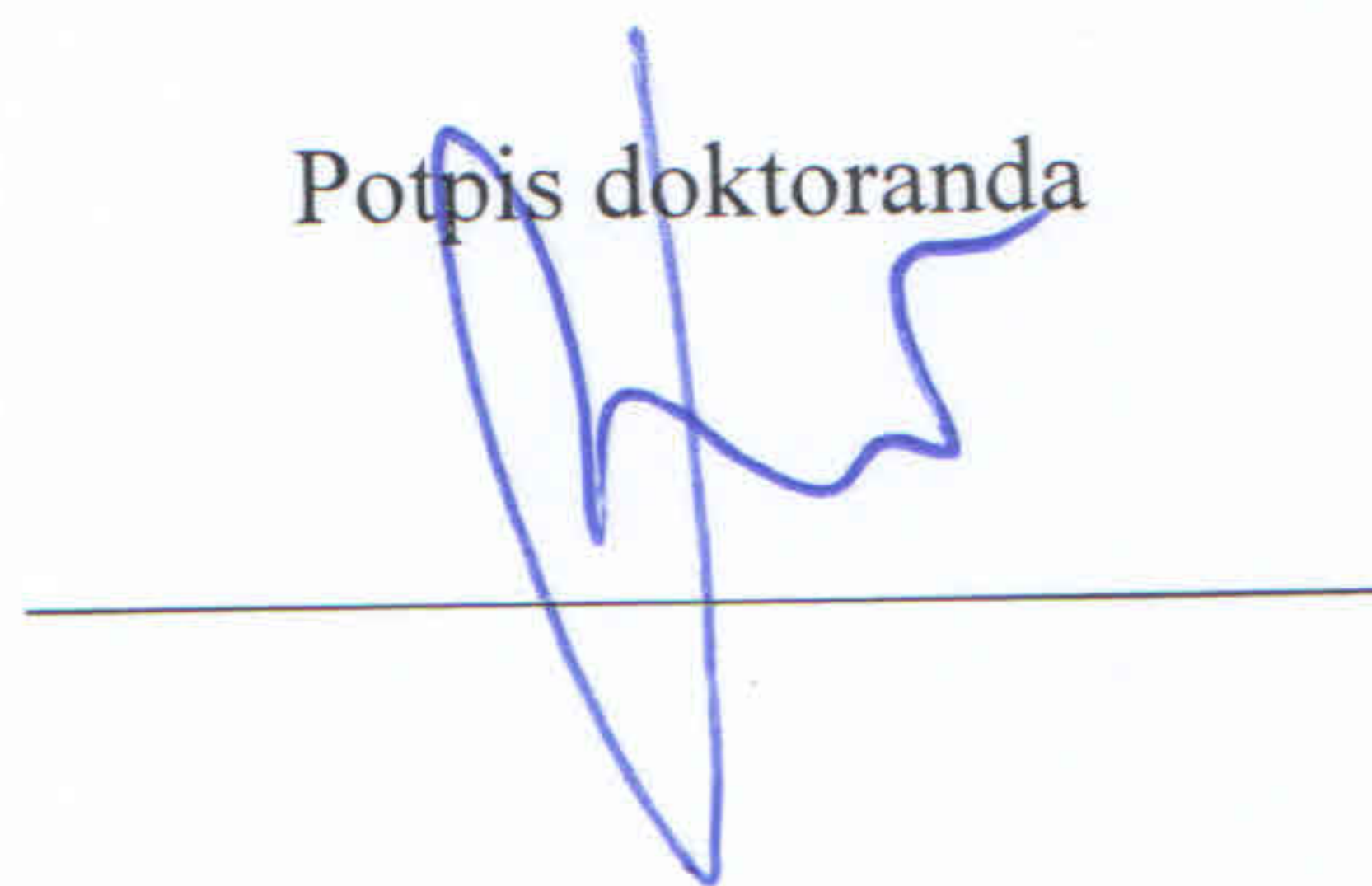
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom „Procena kvaliteta života kod pacijenata sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.02.2018.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Bojana Bukurov

Broj upisa: EP-II-10/10

Studijski program: Epidemiologija

Naslov rada: „Procena kvaliteta života kod pacijenata sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva“

Mentor: Prof. Dr Nenad Arsović

Potpisani _____

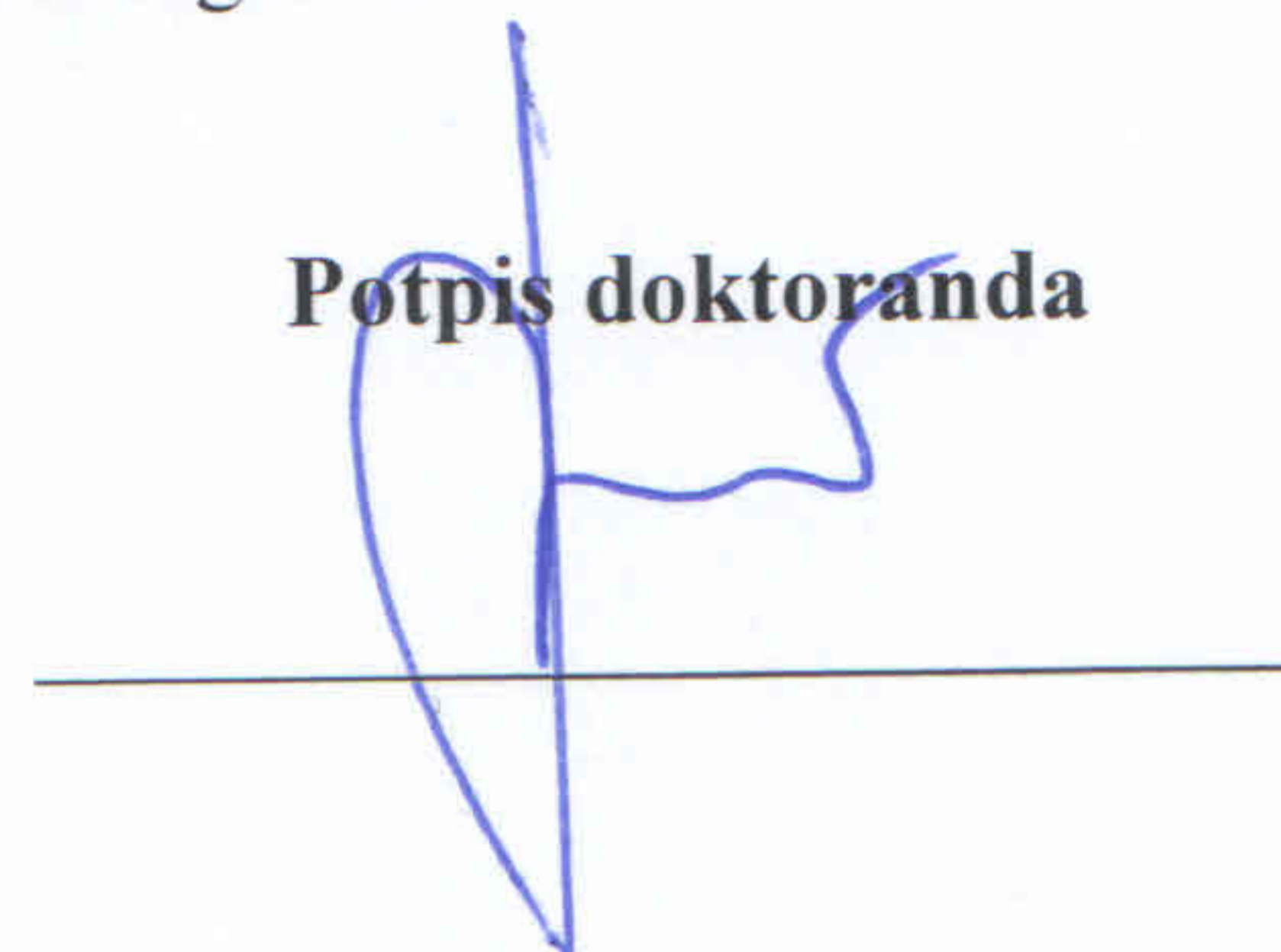
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 20.02.2018.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: „Procena kvaliteta života kod pacijenata sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva“, koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 20.02.2018.

Potpis doktoranda



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.