

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15-BB, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Procena kvaliteta života osoba sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva“**

kandidata dr Bojane Bukurov, zaposlene u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije, u Beogradu. Mentor je prof. Dr Nenad Arsović, a komentor je prof. dr Sandra Šipetić Grujičić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Snežana Ješić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Mile Štrbac, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vesna Šuljagić, profesor Medicinskog fakulteta VMA

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Bojane Bukurov napisana je na ukupno 99 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 31 tabela, jedan grafikon i četiri slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu, kao i devet priloga.

U **uvodu** je definisano šta je to hronično zapaljenje srednjeg uva, koji tipovi hroničnog zapaljenja postoje i kakve probleme i kvalitet života imaju osobe koje imaju zapaljenje srednjeg uva. Navedena je klasifikacija hroničnog zapaljenja srednjeg uva prema stepenu aktivnosti i formi pojedinih otitisa. Na adekvatan način su potpunosti opisane mogućnosti kako konzervativnog lečenja za neaktivne forme, tako i hirurškog lečenja hroničnog otitisa

metodom timpanomastoidektomije uključujući: indikacije, preoperativnu pripremu, samu hiruršku tehniku, njene tipove, mogućnosti rekonstrukcije osikularnog lanca, kao i očekivani postoperativni ishod.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života povezan sa zdravljem uopšte i na specifični kvalitet života kod ovih pacijenata. Pored tradicionalno korišćenih parametara za procenu uspeha hirurškog lečenja (otomikroskopski pregled, kompjuterizovana tomografija temporalne kosti), opisane su i mogućnosti ispitivanja slušne funkcije kod ovih pacijenata (tonalna liminarna audiometrija). Takođe, u disertaciji je jasno apostrofiran značaj primene merila ishoda lečenja koje prijavljuje pacijent (eng. „*patient reported outcome measure*“, PROM) instrumenata u proceni težine samog oboljenja, stepena slušnog oštećenja, odnosno u proceni kvaliteta života povezanog sa zdravljem i sluhom.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja psihometrijskih karakteristika specifičnog COMQ-12 upitnika, uključujući lingvističku validaciju i kulturološku adaptaciju srpske verzije upitnika. Takođe kao cilj rada navedena je i procena uticaja hroničnog otitisa i njegovog operativnog lečenja na kvalitet života operisanih pacijenata, kao i određivanja prediktora od značaja za uspeh operativnog lečenja.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o panel studiji koja je sprovedena u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Kliničkog centra Srbije. Detaljno je opisan način intervjuisanja pacijenata, kao i kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Za potrebe lingvističke validacije upitnika COMQ-12 osim pacijenata sa aktivnim zapaljenjem srednjeg uva, ispitivani su i pacijenti sa hroničnim neaktivnim mukoznim otitisom, kao i grupa zdravih dobrovoljaca nasumično odabranih među zaposlenima na Klinici. Postoperativno retestiranje je obavljeno šest i dvanaest meseci nakon operacije obolelog uva. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su potpisali informisani pristanak pre uključjenja u studiju. Upitnici koji su korišćeni u studiji su detaljno opisani, pojašnjen je i način skorovanja, a dati su na uvid u Prilozima same disertacije. Psihometrijske karakteristike upitnika COMQ-12 analizirane su kako tradicionalnim psihometrijskim metodama, tako i eksplanatornom i konfirmatornom faktorskom analizom.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 139 referenci.

### **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Određivanje psihometrijskih karakteristika srpske verzije COMQ-12 upitnika pokazalo je da upitnik i sva njegova tri subfaktora karakteriše visoka unutrašnja konzistentnost. „Cronbach alfa“ (koeficijent mere unutrašnje konzistentnosti) se kretao od 0,821 do 0,84. Pokazana je visoka test-retest pouzdanost za COMQ-12 upitnik, kao i za sva tri njegova subfaktora pri popunjavanju upitnika nakon 4 nedelje, sa vrednošću od 0,985. Kao dokaz validnosti konstrukta, učinjena je eksplanatorna i konfirmatorna analiza upitnika, pa je poslednja prevedena u kompletan model puta primenom modela strukturalnih jednačina. Takođe je pronađena korelacija semigeneričnog subfaktora COMQ-12 upitnika sa dva skora na SF-36 upitniku (mentalni i fizički skor) i korelacija izmerenog sluha sa subfaktorom Prijavljeni problemi sa sluhom, kao potvrda validnosti konstrukta. Diskriminatorna validnost je dokazana ekstremnom pozitivnom vrednošću indikatora zakrivljenosti („*floor*“ efekat) i prosečnim ukupnim skorom od oko 2 SD ispod onog dobijenog u grupi pacijenata sa neaktivnom formom bolesti i 3 SD ispod skora kod pacijenata sa aktivnom formom bolesti. Ispitivana je mogućnost skaliranja specifičnog COMQ-12 upitnika i rezultati su detaljno prikazani, kao i regresioni koeficijenti korišćeni u toku samog skaliranja. Faktorskom analizom je dobijeno da se pitanja sa velikom stabilnošću svrstavaju u tri faktora. Prvi subfaktor „Prijavljeni problemi sa sluhom“, drugi semigenerički subfaktor „Uticaj na dnevne aktivnosti i korišćenje zdravstvene zaštite“ i treći „Simptomi uva“.

Kako je COMQ-12 upitnik u svojoj ranoj fazi razvoja, pored tradicionalnih metoda za procenu psihometrijskih karakteristika, rađena je i konfirmatorna faktorska analiza. Ova analiza je ukazala da da sva pitanja pokazuju dovoljno zasićenje da bi bila uključena u upitnik i da nema potrebe za dodavanjem novih pitanja. Dva pitanja su pokazala značaja *cross-loading*, pitanje br. 5 koje se tiče nelagodnosti oko uva i pitanje br. 12 koje se odnosi na opšti uticaj problema sa uvom na raspoloženje pacijenta.

Na većem uzorku od 246 pacijenata izvršena je potvrda osnovnih psihometrijskih karakteristika, kao i stabilnosti faktorske strukture COMQ-12 upitnika. Potom je u nedostatku

standardizovanih vrednosti za našu populaciju za opšti SF-36 upitnik, urađena i eksplanatorna faktorska analiza ovog upitnika i pronađeno je faktorsko rešenje koje gotovo u potpunosti odgovara originalno predloženoj podeli na dva kompozitna skora. Pronađena je statistički značajna razlika između operisanih i neoperisanih pacijenata u ovom uzorku u odnosu na stepene aktivnosti samog oboljenja, i u početnim pragovim vrednostima sluha, kako za vazдушnu, tako i za koštanu provodljivost. Kada je u pitanju COMQ-12 upitnik, pacijenti sa aktivnim formama oboljenja su imali značajno više vrednosti na težinskom ponderisanom ukupnom skoru upitnika, kao i na subfaktoru „simptomi uva“. Potom su pacijenti koji su operisani (njih 167) praćeni tokom 12 meseci od izvedene operacije.

Testiranjem pacijenata nakon izvedene operacije na obolelom uvu se vidi da je postojalo statistički značajno smanjenje srednje vrednosti kako ukupnog skora, tako i svakog pojedinačnog subfaktora nakon operacije uva u odnosu na vrednosti zabeležene pre operacije. Prosečna vrednost kompozitnog skora pre operacije je iznosila 25,43 (SD, 11,12). Nakon operacije na uvu koje lošije čuje došlo je do sniženja vrednosti principalne komponente COMQ-12 upitnika, sa velikom veličinom efekta od 1,819 SD. Za pojedinačne subskorove, dobijene vrednosti za veličinu efekta učinjene operacije na prvom subfaktoru je iznosio 1,1517, za semigenerički subfaktor je dobiven samo umereni efekat od 0,766, dok je on bio najizraženiji za specifični, treći subfaktor, i iznosio je 1,437 SD. Sve veličine efekta su u disertaciji prikazane i za kompletne i za imputirane podatke i može se primetiti da su veličine efekta izvedene operacije u proseku za oko 10% više nego na kompletnim podacima. Nakon operacije vršeno je retestiranje i SF-36 upitnikom gde je pokazano da je došlo do poboljšanja kvaliteta života u svim domenima. Ono je bilo najizraženije u domenima „Opšte zdravlje“, „Vitalnost“ i „Mentalno zdravlje“. Najznačajniji prediktori za predlaganje operativnog lečenja su bile pragovne vrednosti čistih tonova za koštanu provodljivost pre operacije, aktivnost oboljenja i viši skor na trećem subfaktoru COMQ-12 upitnika. Za uspeh same operacije, najznačajniji prediktori su bili ponovo aktivnost samog oboljenja i tip učinjene operacije.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Do danas, nijedan upitnik koji meri kvalitet života povezan sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva nije razvijen na srpskom jeziku, niti je do sada nijedan preveden i lingvistički validiran za srpski jezik. Odgovarajuća adaptacija samog upitnika za srpsku populaciju nije zahtevala modifikaciju bilo kog pitanja. Pouzdanost srpske verzije COMQ-12 upitnika je testirana pomoću unutrašnje konzistentnosti i interklasnog korelacionog koeficijenta.

„Cronbach alfa“ vrednosti kao mera unutrašnje konzistentnosti skale su bile zadovoljavajuće za ukupni indeks. Koeficijent korelacije veći od 0,80 za dva testiranja iste skale sa razmakom od četiri nedelje, ukazuje na adekvatnu stabilnost (Andrich, 1978). U našoj studiji test-retest pouzdanost je bila 0,985. Sva tri subfaktora su imali koeficijent interklasne korelacije veći od 0,8, što je značilo da postoji više nego dobra test-retest pouzdanost. Što se tiče konstrukcije validnosti upitnika, sva pitanja su prošla testove konvergentne i diskriminantne validnosti. Slični rezultati dobijeni su i u drugim studijama publikovanim do sada (Van Dinther J i sar., 2015, Korsyakov SI i sar., 2017). Pozitivna korelacija je detektovana između semigeneričkog, drugog subfaktora COMQ-12 upitnika i mentalnog i fizičkog skora na SF-36 upitniku, kao i nešto slabija povezanost između izmerenih vrednosti sluha tonalnom liminarnom audiometrijom i prvog subfaktora COMQ-12 upitnika („Prijavljeni problemi sa sluhom“). Ovakav nalaz u saglasnosti sa ranijim istraživanjem o korelaciji izmerenih vrednosti sluha i stvarnim problemima pacijenata (Korsetn-Meijer AGW i sar. 2006). Inicijalna faktorska analiza na manjem uzorku je pokazala dobru stabilnost prilikom testiranja na većem uzorku i trofaktorsko rešenje je prihvaćeno kao rešenje koje ima najbolju interpretabilnost. Ovi rezultati su u samo delimično u saglasnosti sa rezultatima prethodnih studija gde rađena samo minimalna analiza, na manjem broju ispitanika i gde je predloženo dvofaktorsko rešenje kao najbolje (Phillips J i sar., 2014).

Do sada ovaj upitnik nije korišćen u analizi postoperativnih rezultata ovih pacijenata, tako da je ovo pionirski rad na ovom polju. Dobijene su statistički značajne redukcije u svim subfaktorima COMQ-12 upitnika i poboljšanje u pragovnim vrednostima za vazдушnu provodljivost kod gotovo svih pacijenata. Prosečno poboljšanje pragova je iznosilo u našem uzorku 10,14 dB, dok je prosečno smanjenje koštano-vazdušne pukotine iznosilo 10,29 dB. Ovi rezultati su potpuno saglasni sa prethodno publikovanim studijama o postoperativnim rezultatima kod pacijenata sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva (Baumann I i sar. 2011, Wang PC i sar. 2005, Bryn JY i sar. 2011, Jung KH i sar. 2010, Choi SY i sar. 2012).

Tokom komparacije rezultata prethodno publikovanih za SF-36 upitnik kod pacijenata sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva, prethodne studije nisu uspele da detektuju statistički značajnu razliku pre i nakon izvedene operacije, ali na ovom uzorku ta razlika je detektovana. Razlika može poticati iz veličine uzorka koji je bio znatno manji u prethodnim istraživanjima (Baumann I i sar. 2011, Ralli G i sar. 2017).

## **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

*Bojana Bukurov, Nenad Arsovic, Sandra Sipetic Grujicic, Mark Haggard, Helen Spencer, Jelena Eric Marinkovic. Psychometric characteristics of the chronic Otitis media questionnaire 12 (COMQ - 12): stability of factor structure and replicability shown by the Serbian version. Health and Quality of Life Outcomes (2017);15(1):207.*

## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Procena kvaliteta života osoba sa hroničnim aktivnim zapaljenjem srednjeg uva“ dr Bojane Bukurov, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja pre svega hroničnog zapaljenja srednjeg uva, ali i stanja sluha na kvalitet života ovih pacijenata, ali i na kvalitet života povezan sa zdravljem uopšte. Lingvističkom validacijom, kulturološkom adaptacijom i detaljnom psihometrijskom analizom COMQ-12 upitnika je dobijen vredan instrument pomoću koga se mogu nastaviti istraživanja vezana za kvalitet života povezan sa hroničnim otitisom i sluhom u našoj populaciji. Kao što je pokazano na primeru hroničnog zapaljenja srednjeg uva ovaj upitnik može poslužiti za ocenu uspešnosti nekog terapijskog postupka, ali i za praćenje pacijenata kroz duži vremenski period. Posebno treba naglasiti da je pokazano da stanje sluha na obolelom uvu iako jedan od najvažnijih, ne treba da bude i jedini parametar kad je u pitanju odluka o operaciji ovih pacijenata. Pokazano je da nakon izvedene operacije na obolelom uvu, benefit od operacije nije povezan samo sa poboljšanjem svakodnevnog funkcionisanja zavisnog od sluha, već i sa poboljšanjima u mentalnom zdravlju i socijalnom životu. Ovo pokazuje da pacijenti sa hroničnim otitisom nisu samo otorinolaringološki pacijenti, već predstavljaju problem društva u celini.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima dobrog metodološkog i naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Bojane Bukurov i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.04.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Snežana Ješić

---

Prof. dr Mile Štrbac

---

Prof. dr Vesna Šuljagić

---

Mentor:

Prof. dr Nenad Arsović

---

Komentor:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić

---