

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2020. godine, broj 9700/09-JV, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom: „**Procena efekta panretinalne fotokoagulacije merenjem kvaliteta života i zadovoljstva lečenjem kod pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom**“ kandidata dr Jelene Vasilijević, zaposlene na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije, u Beogradu. Mentor je Prof.dr Milenko Stojković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Tatjana Pekmezović, Medicinski fakultet u Beogradu
2. Prof.dr Miroslav Knežević, Medicinski fakultet u Beogradu
3. Doc. dr Dijana Risimić, Medicinski fakultet u Beogradu
4. Doc. dr Igor Kovačević, Medicinski fakultet u Beogradu
5. Doc. dr Marija Trenkić, Medicinski fakultet u Nišu

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 Jelene Vasilijević „**Procena efekta panretinalne fotokoagulacije merenjem kvaliteta života i zadovoljstva lečenjem kod pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom**“ napisana je na ukupno 75 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Na početku rada se nalazi sažetak na srpskom jeziku, sažetak na engleskom jeziku i sadržaj. Na kraju rada nalazi se biografija kandidata i prilozi. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela i 11 slika.

U “**Uvodu**” (30 stranica) opisuje se dijabetes melitus (šećerna bolest), sa posebnim osvrtom na dijabetičnu retinopatiju kao jednu od najčešćih mikrokomplikacije ove bolesti. Tokom teksta govori se o važećoj definiciji dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema, sa posebnim osvrtom na etiologiju bolesti, njenoj učestalosti i rasprostranjenosti u svetu i Srbiji, kao i klasifikacija dijabetične retinopatije i dijabetičnog makularnog edema. Razmatrana je dijagnostika koja se koristi prilikom skrininga i redovnog praćenja ove bolesti. Posebna pažnja posvećena je opisu terapijskih modaliteta dijabetične retinopatije sa osvrtom na prednosti i mane svake od njih. Takođe, u uvodnom delu se opisuju termini kvalitet života, kvalitet života vezan za zdravlje, kvalitet života vezan za vid i zadovoljstvo lečenjem kao mere ishoda prijavljenim od strane pacijenata (engl. „patient reported outcome - PRO“). Pored tradicionalno korišćenih parametara za procenu vidne funkcije kao što su vidna oštrina i vidno polje, jasno je apostrofiran značaj primene PRO instrumenata u proceni težine vidne funkcije, odnosno u proceni kvaliteta života povezanog sa zdravljem i vidom. Prikazan je detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života povezan sa zdravljem uopšte i kvalitet života povezan sa vidom, kao i zadovoljstvo lečenjem pacijenata sa dijabetičnom retinopatijom. Posebni osvrt je napravljen na dva upitnika: upitnik The National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) koji predstavlja instrument za merenje kvaliteta života kroz čitav niz vidnih poremećaja i praćenje efekata lečenja, i upitnik o zadovoljstvu lečenjem (dijabetične) retinopatije (Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire – RetTSQ), koji predstavlja instrument koji meri zadovoljstvo lečenjem pacijenata sa DR.

U poglavlju “**Ciljevi istraživanja**” (1 stranica) jasno su definisani najvažniji ciljevi. Sastoje se od ispitivanje psihometrijskih karakteristika upitnika RetTSQ uključujući lingvističku validaciju i kulturološku adaptaciju srpske verzije ovog upitnika. Takođe kao cilj rada je navedena procena zadovoljstva lečenjem pacijenata sa proliferativnom dijabetičnom retinopatijom nakon panretinalne fotokoagulacije, kao i procena uticaja dijabetične retinopatije i lečenje panretinalnom fotokoagulacijom na kvalitet života vezan za vid.

U poglavlju “**Materijal i metode istraživanja**” (8 stranica) navedeno je da se radi o panel studiji koja je sprovedena na Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije. Detaljno je opisan tip studije i izbor ispitanika koji su uključeni u studiju, odnosno do detalja su razrađeni kriterijumi uključivanja i isključivanja iz studije. Takođe, opisani su svi pregledi i dijagnostičke metode koje su vršene u studiji, kao i procedura panretinalne fotokoagulacije. Poseban osvrt je napravljen na instrumente merenja PRO tj. upitnike koji su korišćeni u studiji

(NEI VFQ-25 i RetTSQ) sa detaljnim opisom istih, kao i način skorovanja. Za potrebe lingvističke validacije upitnika RetTSQ ispitivani su pacijenti sa svim stadijumima dijabetične retinopatije. Psihometrijske karakteristike upitnika RetTSQ analizirane su tradicionalnim psihometrijskim metodama. Postoperativno retestiranje pacijenata je obavljeno 3 meseca nakon laserske intervencije. Navedene su i metode statističke analize koje su korišćene u prvom delu studije u procesu prevođenja i lingvističke adaptacije upitnika RetTSQ i ispitivanje njegove pouzdanosti i validnosti, kao i za analizu podataka unutar grupa, za poređenje karakteristika među testiranim grupama ispitanika, kao i za procenu statističke značajnosti. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju.

Poglavlje “**Rezultati**” (14 stranica) prikazano je u dva dela, dokumentovano pomoću 14 tabela. Opisani su i jasno prikazani svi dobijeni rezultati. Prvi deo rezultata se odnosi na deo studije koji je vezan za lingvističku validaciju upitnika RetTSQ, osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitivane grupe, analiza pouzadnosti i validnosti upitnika RetTSQ, kao i korelacije RetTSQ i NEI VFQ-25 subskala. Drugi deo rezultata se odnosi na analizu vidne funkcije nakon sprovedene panretinalne fotokoagulacije, kao i poređenje kvaliteta života i zadovoljstva lečenjem ispitanika pre i posle panretinalne fotokoagulacije.

Poglavlje “**Diskusija**” (7 stranica) napisano je jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata. Detaljno su analizirani dobijeni rezultati istraživanja, i to redosledom kojim su izloženi u prethodnom poglavlju, uz poređenje sa dosadašnjim saznanjima iz literature. Naglašena su prednosti i ograničenja ove, kao i drugih studija sličnog dizajna. Obrazložena je i klinička relevantnost dobijenih rezultata, kao i mogućnosti za njihovu kliničku primenu.

Poglavlje “**Zaključci**” (1 strana) pisano je u formi jasno definisanih konstatacija, redosledom koji odgovara postavljenim ciljevima i iznetim rezultatima, sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada

Poglavlje “**Literatura**” (12 stranica) sadrži 140 bibliografskih jedinica iz referentnih međunarodnih časopisa i knjiga, pretežno novijeg datuma.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ova studija je pokazala da srpska verzija upitnika RetTSQ ima izuzetna psihometrijska svojstva i da je ovaj upitnik prihvatljiv za naše pacijente sa dijabetičnom retinopatijom jer se nijedno pitanje nije pokazalo kao neprijatno, nerazumljivo, zastrašujuće. Nije bilo značajnih promena u opisu ajtema tokom procesa prevođenja i validacije. Pouzdanost srpske verzije RetTSQ je testirana pomoću unutrašnje konzistentnosti i ajtem-skala korelacije. Zadovoljavajući nivo Cronbach alfa vrednosti od 0.829 za ukupni rezultat RetTSQ pokazao je adekvatnost unutrašnje konzistentnosti skale. Svi korigovani koeficijenti korelacije ajtema sa totalnim skorom su bili veći od 0,30 što je pokazalo da je svaki ajtem povezan sa ukupnom skalom. Visoka test-retest reproducibilnost RetTSQ upitnika je važna karakteristika za upotrebu upitnika u studijama koje podrazumevaju praćenje i ponovna testiranja pacijenata. Koeficijent korelacije veći od 0,80 za dva testiranja iste skale sa razmakom od jedne do dve nedelje, ukazuje na adekvatnu stabilnost.

Analiza glavnih komponenti srpske verzije RetTSQ upitnika je proizvela dve čiste konstrukcije ukupne varijanse od 51,41%. Osam ajtema je odgovaralo pozitivnim aspektima (ajtemi 1, 2, 8, 9, 10, 11, 12 i 13), dok je pet ajtema odgovaralo negativnim aspektima (ajtemi 3, 4, 5, 6 i 7). Jedini ajtem u našoj studiji koji je pripisan različitom faktoru u poređenju sa originalnim modelom je bio ajtem 10 (“vreme utrošeno na tretman”) koji se učitao u pozitivni aspekt. Konfirmatorna faktorska analiza (KFA) je potom sprovedena u cilju da se proverii kako se uklapa faktorska struktura dobijena analizom glavnih komponenti. Konfirmatorna faktorska analiza originalnog RetTSQ upitnika sa 13 ajtema je pokazala suboptimalno uklapanje modela kada se analiza zasnivala na modelu iz originalne studije, ali i kada se zasnivala na alternativnom modelu sa 12 ajtema (izbacivanjem ajtema 10), gde su se indeksi KFA poboljšali iako ni tada nisu dali zadovoljavajući model.

Validnost izdvojenih prediktora u studiji je pokazala da prisustvo proliferativne dijabetične retinopatije i prethodno urađeni laserski tretman su negativno uticali na zadovoljstvo lečenjem. U ovoj studiji, iako su pacijenti sa dijabetičnim makularnim edemom skorovali svoje zadovoljstvo lečenjem lošije u poređenju sa pacijentima bez njega, razlika nije dostigla statističku značajnost. Analiza jedne varijable je pokazala da godine života nisu uticale na RetTSQ rezultate. Takođe, nije bilo rodne razlike u RetTSQ rezultatima. Oni koji žive u gradu su pokazali veće zadovoljstvo lečenjem u odnosu na one koji žive na selu. U ovoj studiji, ukupni RetTSQ skor značajno korelira sa umerenim koeficijentom sa skoro svim NEI VFQ

subskalama. Ove korelacije između ukupnog RetTSQ skora i skoro svih NEI VFQ domena potvrđuju dobru konkurentnu validnost.

Drugi deo studije se odnosio na procenu zadovoljstva lečenja i kvaliteta života kod pacijenata sa proliferativnom dijabetičnom retinopatijom pre i posle panretinalne fotokoagulacije (PRP). Naši rezultati su pokazali da kompozitni skor NEI VFQ-25 za ceo uzorak pre i nakon PRP pokazuje statistički značajan efekat na VR-QOL pacijenata. U kvalitativnoj proceni naših rezultata, primećeno je da laserska fotokoagulacija rezultira pogoršanjem rezultata dva domena „opšti vid” i „zavisnost”, dok ostali aspekti vidne funkcije pregledani uz pomoć NEI VFQ-25 upitnika nisu postigli statistički značaj da bi imali uticaj na VR-QOL. Poznato je da nakon PRP može da dođe do smanjenja centralnog i perifernog vida, što je i potvrđeno našom studijom u smislu smanjenja najbolje korigovane vidne oštine i smanjenja MS i PSD parametara nakon terapijske procedure. Ipak, naša studija nije pokazala da postoji značajna promena u NEI VFQ-25 domenima „aktivnost na blizinu”, „aktivnost na daljinu” i „periferni vid” sa odgovarajućim razlikama u skorovima upitnika pre i nakon lečenja, što ukazuje da neki simptomi ne mogu biti objašnjeni vidnim deficitima mereni psihometrijskim testovima. Što se tiče ukupnog RetTSQ skora, naša studija nije pokazala značajne razlike u zadovoljstvu lečenjem pre i nakon PRP. Analizom podskala RetTSQ upitnika na našem uzorku, uočili smo signifikantne promene pre i posle PRP u pet od 13 domena i to: „Ukupno zadovoljstvo lečenjem”, „Bol tokom tretmana”, „Neprijatnost tokom tretmana”, „Uticaj na tretman” i „Informacije o tretmanu”.

Što se tiče upitnika NEI VFQ-25, prisustvo nefropatije i srednji broj laser pečata (koji označava intenzitet tretmana) su se pokazali kao prediktori lošijeg ishoda tj. smanjenja kvaliteta života naših pacijenata. Hiperlipoproteinemija je bila blizu statističke signifikantnosti, dok ostali prediktori nisu uticali na promenu NEI VFQ-25 skora. Analiza faktora koji predviđaju promenu RetTSQ skora je pokazala da nijedna varijabla nije predviđala smanjenje promene ukupnog rezultata RetTSQ tj. ni jedna varijabla nije dala statističku značajnost nivoa $<0,05$, te iz tog razloga, nije rađena multivarijantna logistička regresija.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas, nijedan upitnik koji meri zadovoljstvo lečenjem kod dijabetične retinopatije nije razvijen na srpskom jeziku, niti je do sada ijedan preveden i lingvistički validizovan za srpski

jezik. Ovo istraživanje je prva studija koja je merila psihometrijske osobine bilo kog instrumenta za lečenje dijabetične retinopatije u Srbiji, a i osim validacije originalne engleske verzije upitnika, nije pronađen prethodni rad validacije ovog upitnika u drugim jezičkim verzijama. Ova studija je pokazala da srpska verzija upitnika RetTSQ ima izuzetna psihometrijska svojstva. Pouzdanost srpske verzije RetTSQ je testirana pomoću unutrašnje konzistentnosti i ajtem-skala korelacije. Zadovoljavajući nivo Cronbach alfa vrednosti od 0.829 za ukupni rezultat RetTSQ pokazao je adekvatnost unutrašnje konzistentnosti skale i odgovara vrednostima originalne engleske verzije upitnika (0,90) (Brose i sar, 2009). Analiza glavnih komponenti srpske verzije RetTSQ upitnika je proizvela dve čiste konstrukcije ukupne varijanse od 51,41%. Ovaj rezultat je sličan originalnom upitniku koji je objasnio 56,5% ukupne varijanse (Brose i sar, 2009). Osam ajtema je odgovaralo pozitivnim aspektima (ajtemi 1, 2, 8, 9, 10, 11, 12 i 13), dok je pet ajtema odgovaralo negativnim aspektima (ajtemi 3, 4, 5, 6 i 7). Jedini ajtem u našoj studiji koji je pripisan različitom faktoru u poređenju sa originalnim modelom je bio ajtem 10 ("vreme utrošeno na tretman") koji se učitao u pozitivni aspekt. Prilikom analize pouzdanosti subskala, Cronbach's Alpha koeficijent u slučaju brisanja određenih ajtema se povećava za negativnu subskalu ukoliko se izostavi ajtem 10 što je i u skladu sa činjenicom da u našem uzorku, ajtem 10 više odgovara pozitivnoj subskali. Ako stavka (ajtem) ne radi kako treba, postoji mogućnost da se taj ajtem ukloni iz subskale, a da se istovremeno zadrži u celoj skali. To bi značilo da se i pozitivna subskala i ukupna skala skoruju na potpuno isti način kao u prethodnim jezičkim verzijama, dok bi se negativna subskala drugačije bodovala, sa jednim ajtemom manje. Iako su se većina upitnika o zadovoljstvu lečenja za mnoga druga stanja pokazala snažnim tokom testa vremena i prilikom razvoja novih tretmana, postoje upitnici koji nemaju više iste subskale kao one koje su bile identifikovane prilikom razvoja originalnog modela (Romaine J i sar, 2016), verovatno kao rezultat promene u dostupnim opcijama lečenja ali i uspeha tih tretmana prilikom lečenja.

Validnost izdvojenih prediktora u studiji je pokazala da prisustvo proliferativna dijabetična retinopatija i prethodno rađeni laserski tretman su negativno uticali na zadovoljstvo lečenjem. Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima Brose i sar koji su prikazali da je negativno iskustvo jače povezano sa uznapredovalim oblikom DR i invazivnijom terapijskom procedurom (Brose i sar, 2009). Ozmen i sar. su takođe istakli da je prisustvo bilo koje dijabetične komplikacije, kao i invazivnija terapija negativno utiču na zadovoljstvo lečenjem (Ozmen i sar, 2010). S druge strane, pojedini autori nisu našli vezu između zadovoljstva lečenjem i stadijuma DR, dok su pronašli razliku u određenim prediktorima kao što su ozbiljnost makularnog edema (Alcubierre i sar 2014). Mi smo takođe očekivali značajnu povezanost rezultata RetTSQ i

prisustvo DME. Međutim, u ovoj studiji, iako su pacijenti sa DME skorovali svoje zadovoljstvo lečenjem lošije u poređenju sa pacijentima bez njega, razlika nije dostigla statističku značajnost ($p=0.060$). Pregled literature uglavnom ukazuje na niže zadovoljstvo lečenjem kod pacijenata sa makularnim edemom, dok Brose i sar. ukazuju da njihove rezultate ipak treba uzeti sa rezervom zbog male veličine uzorka (Brose i sar, 2009, Alcubierre i sar 2014). Analiza jedne varijable je pokazala da godine života nisu uticale na RetTSQ rezultate. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima Brose i sar., iako bi se moglo očekivati da ljudi kako stare imaju više zdravstvenih problema i niža očekivanja od tretmana, pa je verovatnije da će biti zadovoljniji lečenjem (Brose i sar, 2009, McMillan i sar, 2006). Takođe, nije bilo rodne razlike u RetTSQ rezultatima, što se razlikuje od rezultata Brose i sar, koji su pokazali da su muškarci zadovoljniji sa negativnim aspektima lečenja u odnosu na žene (Brose i sar, 2009). Pregled literature takođe ukazuje na lošije zadovoljstvo lečenjem među ženama u poređenju sa muškarcima (Nicolucci i sar, 2009, Wredling i sar, 1995).

U kvalitativnoj proceni naših rezultata, primećeno je da laserska fotokoagulacija rezultira pogoršanjem rezultata dva domena „opšti vid” i „zavisnost”, dok ostali aspekti vidne funkcije pregledani uz pomoć NEI VFQ-25 upitnika nisu postigli statistički značaj da bi imali uticaj na VR-QOL. Ovi rezultati se razlikuju od rezultata Tsilibarisa i saradnika koji su ustanovili da lečenje PRP nema značajan efekat na rezultate NEI VFQ-25, gde su srednje vrednosti ukupnog skora i subskala ostali nepromenjeni pre i nakon laserske intervencije (Tsilimbaris i sar, 2013). Što se tiče ukupnog RetTSQ skora, naša studija nije pokazala značajne razlike u zadovoljstvu lečenjem pre i nakon PRP. S druge strane, pregledom literature, pojedini autori dobijaju značajno niže RetTSQ skorove kod pacijenata koji su primili laserski tretman u poređenju sa svojim kontrolama, i to bez obzira na vrstu izvedenog laserskog tretmana – PRP, fokalni ili kombinacija ta dva (Brose i sar, 2009, Karadžić i sar, 2020). Naši pacijenti su primili prosečan broj laserskih pečata koji se kretao do 1286 do 2980 po tretiranom (studijском) oku. Ozbiljnost tretmana koja se merila srednjim brojem laserskih pečata postavljenim tokom svake sesije je korelirao sa promenom kompozitnog skora NEI VFQ-25 nakon PRP. Varijabla broj pečata ima odnos šansi $OR=0,997$ što pokazuje da ispitanici sa svakim pečatom više imaju za 0,3% manji rizik za smanjenje kompozitnog skora, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu. Naši rezultati se ne slažu sa rezultatima Tsilibarisa (Tsilimbaris i sar, 2013) koji je istakao da u rasponu tretmana koji su dobili njihovi pacijenti ne postoji značajna veza intenziteta tretmana na promenu kvaliteta života vezanog za vid merenim upitnikom NEI VFQ-25.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Karadžić J, Stojković M, Risimić D, Božić M, Slijepčević N, Polovina S, Grgurević A. Cross-cultural validation of the Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire status version (RetTSQs) in Serbian community: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020;0:e031236. doi:10.1136/bmjopen-2019-031236

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Procena efekta panretinalne fotokoagulacije merenjem kvaliteta života i zadovoljstva lečenjem kod pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom**“ dr Jelene Vasilijević, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja dijabetične retinopatije i uloge panretinalne laserfotokoagulacije na kvalitet života povezan sa vidom, na kvalitet života povezan sa zdravljem uopšte i zadovoljstvo lečenjem ovih pacijenata. Lingvističkom validacijom i kulturološkom adaptacijom RetTSQ upitnika je dobijen vredan instrument pomoću koga se mogu nastaviti istraživanja vezana za zadovoljstvo lečenjem dijabetičnih pacijenata u našoj populaciji. Ovaj upitnik može poslužiti za ocenu uspešnosti nekog terapijskog postupka, ali i za praćenje pacijenata kroz duži vremenski period. Upotreba upitnika o kvalitetu života i zadovoljstvu lečenjem zajedno sa kliničkim pregledom daje sveobuhvatniji pregled svakodnevnog blagostanja pojedinca nakon panretinalne fotokoagulacije. Iako panretinalna laserfotokoagulacija i dalje predstavlja primarnu terapijsku opciju za proliferativni oblik dijabetične retinopatije, rezultati ove studije su pokazali da laserski tretman dovodi do pogoršanja određenih aspekata funkcionalnog statusa, kvaliteta života vezanog za vid i zadovoljstva lečenjem kod tretiranih pacijenata. Lekari moraju informisati pacijente o mogućim opcijama lečenja i više ih uključiti u odlučivanje o terapijskoj metodi. Panretinalna fotokoagulacija nije se pokazala kao štetna za socijalno funkcionisanje bolesnika sa proliferativnom dijabetičnom retinopatijom iako dovodi do već ranije poznatog smanjenja vidne oštine i suženja vidnog polja, potvrđenih i u ovoj studiji. U skladu sa benefitima pravovremene PRP, potrebno je osigurati lakši pristup oftalmološkom pregledu pacijenata sa DR u cilju pravovremenog otkrivanja DR i započinjanja lečenja ovih pacijenata.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima 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 Jelene Vasiljević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 14.07.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Prof. dr Miroslav Knežević

Doc. dr Dijana Risimić

Doc. dr Igor Kovačević

Doc. dr Marija Trenkić

Mentor:

Prof.dr Milenko Stojković
