

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća od 23.03.2021. godine imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Ivana Senćanića, pod nazivom “ Ispitivanje prediktora kvaliteta života osoba sa glaukomom”. Mentor 1 doktorske disertacije je Prof. dr Vesna Jakšić, vanredni profesor na Katedri oftalmologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dok je mentor 2 Doc. dr Tatjana Gazibara, docent na Katedri epidemiologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Za članove Komisije imenovani su:

1. Prof. dr Tatjana Pekmezović, Medicinski fakultet u Beogradu
2. Doc. dr Ivan Marjanović, Medicinski fakultet u Beogradu
3. Prof. dr Predrag Jovanović, Medicinski fakultet u Nišu

Članovi komisije su detaljno proučili priloženu disertaciju i podnose Naučno-nastavnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A) PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija dr Ivana Senćanića pod naslovom “ISPITIVANJE PREDIKTORA KVALITETA ŽIVOTA OSOBA SA GLAUKOMOM”, napisana je na 185 strana, sadrži 68 tabela, 5 slika i 2 grafikona. Doktorska disertacija je podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. Na početku rada se nalaze podaci o komisiji i sažetak napisan na srpskom i engleskom jeziku.

Uvodni deo (41 strana) sadrži 8 poglavlja u kojima je detaljno opisana problematika na koju se odnosi istraživanje. Izloženi su najznačajniji podaci vezani za istorijat glaukoma i patofiziologiju bolesti. Navedena je savremena klasifikacija ovog oboljenja i opisane kako procedure za postavljanje dijagnoze i tako i principi medikamentoznog i operativnog lečenja. Pored toga, deo uvoda je posvećen epidemiologiji glaukoma i faktorima rizika za nastanak ovog oboljenja. Poslednji deo je posvećen objašnjenju pojma kvalitet života kao i specifičnostima sa kojima se suočavaju oboleli od glaukomau svakodnevnom životu.

Ciljevi istraživanja (1 strana) su precizno navedeni i odnose se na validaciju upitnika za procenu kvaliteta života kod glaukoma, validaciju skale za procenu simptoma kod glaukoma, procenu uticaja stadijuma oboljenja na kvalitet života i na određivanje potencijalnih prediktora kvaliteta života osoba sa glaukomom.

Poglavlje **Materijal i metode** (14 strana) sadrži sedam podpoglavlja i to: tip studije, selekcija ispitanika, dijagnostičke metode, klasifikacije glaukoma po stadijumima, instrumenti merenja kvaliteta života i statistička analiza. Navedeno je da se radi o studiji preseka i detaljno su opisani kriterijumi na osnovu kojih se vršilo uključivanje i isključivanje ispitanika u istraživanje. Studija je obuhvatila 306 ispitanika koji su se lečili i kontrolisali na Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra „Zvezdara“ u Beogradu. Opisani su postupci kliničkog pregleda i metode koje su vršene u cilju postavljanja dijagnoze glaukoma kao i princip pregleda vidnog polja koji je prošao svaki pojedinac uključen u istraživanje. Dato je objašnjenje vezano za parametre vidnog polja kao što su indeks srednje devijacije (MD) i indeks varijanse gubitka (SLV) koji su beleženi nakon pregleda. Definisana je princip podele na „bolje“ i „lošije“ oko svakog ispitanika kao i princip podele nalaza vidnog polja na sektore. Prikazan je detaljan metod klasifikacije stadijuma glaukoma prema Nelsonovim i Milsovim kriterijumima. U prikupljanju podataka korišćeni su sledeći upitnici: opšti upitnik, upitnik za procenu kvaliteta života kod glaukoma (*Glaucoma Quality of Life 15*, GQL-15), skala za procenu simptoma kod glaukoma (*Glaucoma Symptom Scale*, GSS), upitnik za procenu vidne funkcije Nacionalnog instituta za vid (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25*, NEI VFQ-25) i upitnik za merenje kvaliteta života (SF-36). Postoji detaljan opis svakog od upitnika, način skorovanja ukupnog rezultata kao i rezultata po domenima.

Studija je bila odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Svaki ispitanik je dao pisani pristanak za uključanje u ispitivanje.

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike, χ^2 test, Kruskal Wallis-ov test, Studentov t test, analiza varijanse (ANOVA) i korelacija (Spirmanov test korelacije). Psihometrijske karakteristike upitnika GQL-15 i upitnika GSS analizirane su kako klasičnom test teorijom tako i Rasch analizom. U sklopu klasične analize za ispitivanje pouzdanosti upitnika korišćeni su: Kronbahov koeficijent alfa, intraklasni koeficijent korelacije, *CorrectedItem–TotalCorrelation* koeficijent i test-retest pouzdanost. Konstruktivna validnost je evaluirana primenom faktorske analize sa Varimax rotacijom dok je kriterijumska validnost vrednovana poređenjem rezultata upitnika i sa kliničkim pokazateljima i sa rezultatima drugih upitnika putem Spirmanovog koeficijenta korelacije. Detaljno je objašnjena metoda Rasch validacije upitnika u okviru koje je ispitivana dimenzionalnost, preciznost merenja i ciljanje upitnika. Prikazan je i proces procene prediktivnih faktora na rezultate upitnika gde je korišćena multipla linerana regresija u okviru koje su formirani sociodemografski i oftalmološki modeli.

U poglavlju **Rezultati rada** (60 strana) prikazani su rezultati ovog istraživanja i to kroz 60 tabela i 2 grafikona sa odgovarajućim tekstualnim objašnjenjem. U okviru rezultata se izdvajaju tri celine. Prva se odnosi na kliničke karakteristike ispitanika, druga na validaciju upitnika a treća na rezultate dobijene ispitivanjem kvaliteta života i njihovim prediktivnim faktorima.

U poglavlju **Diskusija** (28 strana) izvršena je analiza iznetih rezultata i komparacija sa podacima u literaturi. U početnom delu rekapitulirani su najčešće korišćeni upitnici za procenu kvaliteta života kod glaukoma. Potom su komentarisani rezultati validacije upitnika GQL-15 i GSS i razmatrani rezultati koji se odnose na pokazatelje kvaliteta života uključenih ispitanika. Na kraju su ocenjivani prediktivni faktori koji su dobijeni u studiji. U slučaju svih rezultata izvršeno je poređenje sličnosti i razlika sa nalazima u literaturi.

Poglavlje **Zaključak** (4 strane) sastavljen od 21 precizno definisane konstatacije, redosledom koji prati tok rezultata istraživanja.

Poglavlje **Literatura** (31 strana) sadrži 323 bibliografske jedinice iz referentnih međunarodnih i domaćih časopisa, udžbenika, pretežno novijeg datuma.

B) PROVERA ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije, utvrđeno je podudaranje teksta od 6%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je korišćenja citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenju literaturi, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije. Ovakav nalaz je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) KRATAK OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

U ovoj studiji su po prvi put korišćeni glaukom specifični upitnici GQL-15 i GSS, koji su prevedeni na srpski jezik i koji su kulturološki adaptirani za naše podneblje. Rezultati istraživanja ukazuju na veoma dobru validnost i pouzdanost srpskih verzija ovih upitnika. U oba slučaja Kronhabov koeficijent alfa je veći od vrednosti 0,8 što govori o njihovoj odličnoj pouzdanosti. Konstruktivna validnost je bila zadovoljavajuća što se videlo primenom faktorske analize, gde je izdvojen identičan broj domena – supskala kao i u njihovim originalnim verzijama. Raspodela pitanja po domenima se uglavnom poklapala sa originalnim verzijama, sa izuzetkom od nekoliko slučajeva što je pripisano sociokulturološkim karakteristikama različitih populacija. Dobijena je odlična korelacija rezultata GQL-15 i GSS upitnika sa kliničkim karakteristikama ispitanika (vidna oštrina, vrednosti parametara vidnog polja, stadijum glaukoma, vrsta antiglaukomatozne terapije), čime je potvrđena dobra kriterijumska validnost. Primenom korelacione analize utvrđena je snažna veza rezultata srpskih verzija GQL-15 i GSS sa rezultatima upitnika NEI-VFQ 25 i SF36, koji su od ranije validirani u našoj populaciji. Koeficijenti korelacije su bili naročito visoki kada su poređene podudarne skale različitih upitnika. Ovakav nalaz govori u prilog veoma dobroj konvergentnoj validnosti GQL-15 i GSS upitnika.

Rasch analiza je takođe potvrdila dobre psihometrijske karakteristike. U slučaju oba upitnika (GQL-15 i GSS) indikatori preciznosti, unidimenzionalnosti i ciljanja su bili u preporučenim vrednostima. Indeks separacije itema je bio preko 0,9 čime je u sklopu preciznosti dokazano da upitnici mogu dobro da diferenciraju tri stepena težine pitanja. Za razliku od toga, drugi kriterijum preciznost, indeks separacije osoba, nije bio preko 0,8 pa tako nisu identifikovana tri stepena sposobnosti/nesposobnosti ispitanika. Unidimenzionalnost je bila potvrđena vrednostima *infit* i *outfit* statistike, imajući u vidu da su vrednosti koeficijenata bile u dozvoljenom opsegu od 0,5 do 1,5 za skoro sva pitanja. Ciljanje je bilo procenjivano putem skale osobe-pitanja i potvrđeno je da upitnici adekvatno procenjuju poteškoće u aktivnostima u odnosu na sposobnosti ispitanika.

U sklopu upitnika GQL-15 najveće poteškoće ispitanici su prijavili u domenu „Adaptacija na svetlost i tamu“ i u domenu „Periferni vid“. U slučaju upitnika GSS niže prosečne vrednosti su registrovane u SYMP-6 nego u FUNC-4 podskali, što znači da su ispitanici imali više poteškoća sa nevizuelnim nego sa vizuelnim tegobama. Upitnikom NEI-VFQ 25 su registrovane najniže prosečne vrednosti u domenima „Opšte zdravlje“, „Generalni vid“, „Poteškoće u vožnji“ i „Bol očiju“. Što se tiče kvaliteta života osoba u različitim stadijumima oboljevanja, prikazano je da se ukupni skor glaukom specifičnog upitnika GQL-15 povećavao sa napredovanjem stadijuma oboljenja, a da se kod upitnika GSS i NEI-VFQ 25 smanjivao. Ovaj nalaz svedoči o sve većim poteškoćama i lošijem kvalitetu života kod osoba sa izraženijim stadijumom glaukoma. Sličan nalaz je bilo ustanovljen i kada su skorovi različitih domena ova tri upitnika bila poređena po stadijumima evolucije oboljenja. Kod sva tri upitnika u svim domenima ova razlika je bila značajna između početnog i uznapredovalog glaukoma. Takođe, razlika u skorovima je bila značajna između srednjeg i uznapredovalog stadijuma u većem broju domena, a u nekima od njih čak i između početnog i srednjeg stadijuma. U slučaju opšteg upitnika o kvalitetu života SF 36, ustanovljena je statistički značajna razlika između stadijuma glaukoma samo u nekolicini domena („Bol u telu“, „Vitalnost“ i „Mentalno zdravlje“).

Poslednji deo rezultata posvećen je socio-demografskim i oftalmološkim faktorima koji su povezani sa kvalitetom života u ispitivanoj populaciji. U okviru socio-demografskih faktora bila su uključena 3 modela: opšti demografski parametri, navike i način života i model medicinska istorija. Kao faktori povezani sa boljim kvalitetom života (viši skorovi upitnika GSS i NEI-VFQ

25) izdvojeni su: muški pol, mlađa životna dob, viša školska sprema, život u staračkom domu, postojanje lifta, prestanak vožnje automobila samo zbog oftalmoloških problema, redovna rekreacija, život sa većim brojem ukućana, postojanje kardiovaskularnih oboljenja i hronične opstruktivne bolesti pluća. U faktore koji pogoršavaju kvalitet života (niži skorovi upitnika GQL-15) ubrajaju se: niža školska sprema, stanovanje u kući, razlozi za prestajanje sa vožnjom automobila koji nisu vezani za vid. Ispitani oftalmološki faktori su bili klasifikovani u više modela: opšti oftalmološki, parametri glaukoma, parametri vidnog polja i terapija glaukoma. U sklopu ovih modela izdvojeni su sledeći prediktori u vezi sa lošijim kvalitetom života (niži skorovi upitnika GQL-15): niža vidna oštrina na levom oku, viša vrednost indeksa MD za desno i levo oko, viša vrednost indeksa SLV na desnom, levom, „boljem“ i „lošijem“ oku, kao i veći broj laserskih intervencija na „boljem“ oku. Identifikovani su i oftalmološki faktori koji su bili povezani sa boljim kvalitetom života (viši skorovi upitnika GSS i NEI-VFQ 25): niži stadijum glaukoma po Nelsonovoj klasifikaciji, niži stadijum glaukoma na „boljem“ i na „lošijem“ po osnovu klasifikacije po Milsu, bolja vidna oštrina na levom oku, viši intraokularni pritisak na „lošijem“ oku, ranija trabekulektomija na „lošijem“ oku, manji broj kapljica na „lošijem“ oku.

D) UPOREDNA ANALIZA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

Pozdanost upitnika GQL-15 i GSS predstavljena visokim vrednostima Kronbahovog koeficijenta alfa, nije se razlikovala od one koja je utvrđena u studijama sprovedenim u drugim populacijama. Tako su naprimer, slične vrednosti koeficijenta od preko 0,8 dobijene kako u originalnim studijama, tako i u kineskoj, italijanskoj i španskoj populaciji. Nađena je i dobra konstruktivna validnosti srpskih verzija GQL-15 i GSS jer je faktorska analiza oba upitnika izdvojila podjednak broj domena kao i u izvornoj verziji ovih upitnika. Treba međutim pomenuti da se pojedina pitanja ne poklapaju sa originalnom raspodelom po domenima. Ovakav nalaz nije iznenađujući s obzirom da su u slučaju kineske verzije upitnika GQL-15 već prijavljene određene nepodudarnosti u raspodeli pitanja. U literaturi se ovakav nalaz objašnjava razlikama u socio-kulturnim specifičnostima pojedinih društvenih zajednica. U ovoj studiji je korišćena i Rasch analiza radi evaluacije psihometrijskih karakteristika ispitivanih upitnika, koja se sve češće susreće u oftalmološkoj literaturi novijeg datuma. Popularnost ove analize demonstrira široka raspostranjenost validacije upitnika GQL-15 i GSS putem Rasch analize u indijskoj,

nemačkoj, australiskoj, kineskoj i drugim populacijama. Prilikom poređenja rezultata Rasch analize srpske validacije sa validacijama u gore navedenim populacijama, zapaža se da i srpska i većina ovih studija beleže dobru preciznosti upitnika kada se imaju u vidu zadovoljavajuće vrednosti indeksa separacije itema. Slično studiji sprovedenoj u Srbiji autori iz Kine, Australije i Indije prijavljuju određenu slabost oba upitnika kad je procenjivan indeks separacije osoba, što ukazuje da nije moguće diferencirati tri stepena sposobnosti/nesposobnosti ispitanika. Srpska verzija GQL-15 i GSS upitnika je imala nešto bolje psihometrijske karakteristike sudeći po dobrim vrednostima *infit* i *outfit* statistike za razliku od indijske i nemačke studije gde unidimenzionalnost nije bila dokazana. Oba upitnika su na Rasch analizi pokazala dobro ciljanje sa određenim stepenom „efekat poda i krova“ na skali osebe-pitanja što se poklapa sa ranijim navodima u literaturi. Time je, dakle, potvrđeno već poznat stav o delimičnoj limitiranosti oba upitnika da adekvatno proceni poteškoće ispitanika u obavljanju pojedinih aktivnosti vezanih za kvalitet života.

Rezultati GQL-15 upitnika su u velikoj meri slični originalnoj studiji sprovedenoj u Velikoj Britaniji, što bi se moglo objasniti sličnim strukturama ispitivane populacije. U obe studije je, naime, procenat početnog i srednje uznapredovalog glaukoma bio oko 80%. Dosta lošiji stepen kvaliteta života evaluiran putem GQL-15 upitnika zabeležen je u Etiopiji i Kini, što bi se verovatno moglo pripisati suboptimalnijem socio-ekonomskom statusu njihovih ispitanika. Kad je bilo reči o skorovima po domenima, sve studije se slažu da su najveće poteškoćama registrovane u podskali „Adaptacija na svetlost i tamu“.

Rezultati GSS upitnika su bili nešto viši u odnosu na pregledanu literaturu, što ukazuju na odsustvo većih problema u obavljanju aktivnosti vezanih za vid. Nasuprot tome veće su poteškoće registrovane u podskali vezanoj za nevizuelne tegobe (slično ostalim studijama). Ne samo GSS upitnik već i NEI-VFQ 25 je imao više vrednosti u odnosu na prijavljene studije u drugim zemljama (Grčka, Italija, Nigerija), što je objašnjeno većim procentom ispitanika sa početnim glaukomom u ispitivanoj srpskoj populaciji. Kao i u ranijim navodima u literaturi domeni NEI-VFQ 25 sa najviše poteškoća su bili „Poteškoća u vožnji“, „Generalni vid“, „Bol očiju“.

Kao jedan od ciljeva ove disertacije navedeno je ispitivanje uticaja stadijuma oboljenja na kvalitet života. Analizom ukupnih skorova upitnika GQL-15, GSS i NEI-VFQ 25, jasno je

utvrđeno da je kvalitet života bolji u ranijim stadijumima i da opada sa progresijom oboljenja. Isti zaključak saopštavaju autori brojnih studija u svetu u kojima su korišćeni navedeni upitnici. Treba istaći međutim da su u sprovedenoj studiji nađena određena odstupanja u pojedinim domenima. Kao na primeru „Poteškoće u vožnji“ NEI-VFQ 25 upitnika gde su ispitanici sa početnim glaukomom prijavili veće poteškoće u odnosu na ostale srednji stadijum. Britanski istraživači su ovakav nalaz pripisali psihološkim efektima koji su posebno zastupljeni na početku bolesti.

Analiza faktora vezanih za kvalitet života je među opštim socio-demografskim faktorima izdvojila stepen obrazovanja kao jedan od prediktora. Ovakav nalaz je u saglasnosti sa brojnim studijama sprovedenim u različitim populacijama (američkoj, kineskoj, indijskoj) i ukazuje na činjenicu da bolje prosvetćenost omogućava bolju adaptaciju osobe na oboljenje. Ova studija je pokazala da su osobe muškog pola imale bolji rezultat NEI-VFQ 25 upitnika, što je u saglasnosti sa studijama sprovedenim u Španiji i Koreji. Starija životna doba je bio jedan od faktora povezan sa lošijim kvalitetom života, što je poznato iz ranije sprovedenih populacionih studija. Dve skale GQL-15 i NEIVFQ-25 su pokazale da je prestanak vožnje u vezi sa boljim kvalitetom života osoba sa glaukomom. Rezultati američke studije dovode ovaj nalaza u vezu sa napredovanjem oboljenja.

Kada je razmatrana veza između indeksa vidnog polja, kao pokazatelja stepena oštećenja vidnog polja, i kvaliteta života, u ovom istraživanju se stalo na stanovište da su oba oka podjednako važna za dobar život. Ovaj stav se temelji na nalazu da su više vrednosti indeksa MD i za desno i za levo oko kao i SLV „boljeg“ i „lošijeg“ oka bili faktori pogoršanja kvaliteta života. U literaturi se međutim uglavnom smatra da MD „boljeg“ oka ima značajniji udeo u definisanju kvaliteta života u odnosu na MD lošijeg oka. U nesaglasnosti sa podacima u literaturi je i dobijen podatak da je ranije izvršena trabekulektomija bila povezana sa boljim parametrima kvaliteta života što je i lako objasniti jer se osoba oslobađa svakodnevnog ukapavanja brojnih medikamenata. Paradoksalno ovome je nađeno da ranija laserska intervencija na „boljem“ oku povezana sa slabijim kvalitetom života ispitanika. Ovakav rezultat se po prvi put susreće u literaturi a moguće ga je pripisati psihološkim faktorima..

OBJAVLJENI REZULTATI KOJI ČINE DEO TEZE

1. **Sencanic I**, Gazibara T, Dotlic J, Stamenkovic M, Jaksic V, Bozic M, Grgurevic A. Validation of the Glaucoma Quality of Life-15 Questionnaire in Serbian language. *Int J Ophthalmol.* 2018; 10(11): 1674-1684. doi: 10.18240/ijo.2018.10.16. **M23 IF 1.189**
2. **Sencanic I**, Gazibara T, Dotlic J, Stamenkovic M, Jaksic V, Bozic M, Grgurevic A. Glaucoma Symptom Scale: psychometric properties of the Serbian version. *PlosONE.* 2019; 14(5): e0216920. doi: 10.1371/journal.pone.0216920. **M21 IF 2.740**
3. **Sencanic I**, Grgurevic A, Jaksic V. Kvalitet života kod obolelih od glaukoma. *Med podml.* 2019; 70(3): 12-17. doi:10.5937/mp70-22382 **M23 IF 0,028**

E) ZAKLJUČAK (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Doktorska disertacija “Ispitivanje prediktora kvaliteta života osoba sa glaukomom”, kandidata dr Ivana Senčanića, je značajna, aktuelna i u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na kvalitet života kod obolelih od glaukoma. U Srbiji se po prvi put obrađuju epidemiološke karakteristike kvaliteta života pacijenata od glaukoma. Prevođenjem i validacijom glaukom specifičkih upitnika GQL-15 i GSS dobijeni su vredni instrumenti pomoću kojih se mogu nastaviti istraživanja vezana za kvalitet života obolelih od glaukoma u našoj populaciji. Saznanja proistekla iz studije rasvetljavaju ključne probleme sa kojima se suočavaju pacijenti od ove hronične, dugogodišnje bolesti koja zahteva svakodnevnu primenu terapije i doživotne kontrole. Nesumnjivo je stoga da je očuvanje dobrog kvaliteta života preduslov da se pacijenti pridržavaju uputa lekara. Sa druge pak strane, poznavanje prediktora kvaliteta života je lekarima značajan faktor u uspešnom lečenju njihovih pacijenata.

Na osnovu navedenog, Komisija smatra da doktorska disertacija predstavlja originalni naučni doprinos i predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati predloženu disertaciju dr Ivana Senčanića pod naslovom “ISPITIVANJE PREDIKTORA KVALITETA ŽIVOTA OSOBA SA GLAUKOMOM”, i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 20.04.2021. godine

Mentor 1:

Prof. dr Vesna Jakšić

Mentor 2:

Doc. dr Tatjana Gazibara

Članovi Komisije:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Doc. dr Ivan Marjanović

Prof. dr Predrag Jovanović