

NAUČNOM VEŠTAČENJE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veštačenja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj 16.06.2015. godine određena je komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata Mr. Dr. Sanje Krejović Trivić, pod nazivom „**VALUACIJA PARAMETARA OD ZNAČAJA ZA KVALITET ŽIVOTA LARINGEKTOMISANIH BOLESNIKA**“ (Mentor: Prof. dr. Predrag Stanković, Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu) u sastavu:

1. Prof. dr. Nenad Arsović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr. Vladimir Čorović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr. Slobodan Mitrović, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi komisije podnose Naučnom veštačenju u Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći:

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija „**Evaluacija parametara od značaja za kvalitet života laringektomisanih bolesnika**“ je napisana na 134 strane, sadrži 7 slika, 8 šema, 36 tabela, 37 grafikona i 194 reference iz strane i domaće literature. Doktorska disertacija se sastoji iz uvoda (43 strane), ciljeva istraživanja (1 strana), materijala i metoda (8 strana), rezultata (49 strana), diskusije (15 strana), zaključaka (2 strane), literature (16 strana), priloga – korišćenih skraćenica i upitnici, sažetka na srpskom i engleskom jeziku.

Uvodni deo se sastoji iz četiri poglavlja: Glas i govor, Karcinomi larinksa, Kvalitet života i Udruženje laringektomisanih bolesnika Srbije.

U prvom poglavlju *Glas i govor* – opisane su: fonacijska funkcija larinksa, klasifikacija organa fonacije i osobine glasa. Drugo poglavlje: *Karcinomi larinksa* – prikazuje dijagnostički algoritam i terapijske modalitete prema stadijumima karcinoma larinksa. Opisana je hirurška tehnika totalne laringektomije, koja je izvedena kod svih bolesnika iz studije. Detaljno je razmotrena rehabilitacija laringektomisanih bolesnika sa posebnim osvrtom na ezofagusni glas i govor. U trećem poglavlju: *Kvalitet života* – objašnjen je koncept kvaliteta života povezanog sa zdravljem kao i značaj upitnika kao instrumenta za merenje kvaliteta života u kliničkim studijama. Posebno je istaknut kvalitet života laringektomisanih bolesnika i značaj fonijatrijske rehabilitacije u poboljšanju njihovog kvaliteta života. Udruženje laringektomisanih bolesnika Srbije izdvojeno je kao četvrto poglavlje jer je predstavlja praktični značaj ove studije u cilju poboljšanja kvaliteta života laringektomisanih bolesnika.

Ciljevi rada su jasno definisani: Proceniti demografske i kliničke karakteristike laringektomisanih bolesnika i ispitati faktore od značaja za kvalitet života laringektomisanih bolesnika; Evaluirati karakteristike ezofagusnog glasa i govora i izvršiti objektivizaciju kvaliteta uspostavljanja alaringealnog govora; Proceniti osnovne psihometrijske karakteristike upitnika ***EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ H&N 43.***

Metod detaljno prikazuje studiranu populaciju pacijenata. Studija je kvantitativno istraživanje po tipu studije preseka. Prvi deo istraživanja se odnosi na analizu demografskih i kliničkih karakteristika laringektomisanih bolesnika i faktora od značaja za kvalitet života laringektomisanih bolesnika. Drugi deo obuhvata analizu fonijatrijske rehabilitacije i karakteristika ezofagusnog glasa i govora laringektomisanih pacijenata kod kojih je sprovedena fonijatrijska rehabilitacija. Treći deo predstavlja psihometrijsku studiju u kojoj su analizirane osnovne psihometrijske karakteristike upitnika ***EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N43.*** Istraživanje je sprovedeno u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od 01.marta 2012. do 01. marta 2015. godine.

Osnovni kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su: Pacijenti kojima je uinjena totalna laringektomija; pacijenti dobrog opšteg stanja bez lokoregionalnog recidiva i udaljenih metastaza i pristanak i sposobnost za saradnju.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 223 pacijenta kojima je zbog verifikovanog karcinoma larinksa uinjena totalna laringektomija u Klinici za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije a fonijatrijska rehabilitacija je sprovedena u Odseku za fonijatriju Klinike.

U okviru istraživanja pacijenti su podeljeni u dve grupe bolesnika. Prvu grupu je predstavljalo 168 laringektomisanih pacijenata koji su prošli sve planirane faze fonijatrijske rehabilitacije. Drugu grupu je činilo 55 laringektomisanih pacijenata kod kojih nije sprovedena fonijatrijska rehabilitacija zbog njihove nemotivisanosti ili nemogućnosti da dolaze na rehabilitaciju.

Za sve ispitanike obezbeđena je pismena saglasnost za učestvovanje u istraživanju. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Svaki ispitanik je popunjavao:

1. *Strukturisani upitnik demografskih i kliničkih parametara.* Strukturisani upitnik primenjen je za prikupljanje osnovnih demografskih parametara: pol, godine, mesto stanovanja, s kim živi, nivo obrazovanja, zaposlenost, pušački status, konzumiranje alkohola i ostalo i kliničkih parametara: godine starosti kada je karcinom otkriven, godine starosti kada je uinjena totalna laringektomija, vreme proteklo od završetka lečenja do početka fonijatrijske rehabilitacije, TNM klasifikacija, zdravlje nakon laringektomije, hemioterapija nakon laringektomije, problem sa sluhom, udružena hronična bolesti, psihološka podrška od strane psihologa, fonijatrijska rehabilitacija, član Udruženja laringektomisanih bolesnika.

2. *EORTC QLQ-C30* upitnik ima 30 pitanja, raspoređenih u 15 skala. Procena kvaliteta života ispitanika u studiji bazirana je na principu koji je razvila Evropska organizacija za istraživanje i lečenje karcinoma (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC).

3. **Srpska verzija upitnika QLQ-H&N43**, koja je koriš ena u ovom istraživanju, razvijena je u saradnji sa EORTC Quality of Life i EORTC Head and Neck Cancer Grupom, prate i EORTC standarde za prevod i kulturološku validaciju.

QLQ-H&N upitnik je razvijen za osobe koje imaju karcinome glave i vrata prva verzija je imala 35 pitanja: QLQ-H&N35. Me utim, rezultati upotrebe ovog upitnika pokazali su da on poseduje neka pitanja i skale koje imaju nedovoljna meti ka svojstva i ne mere adekvatno prisutne simptome karcinoma glave i vrata. S toga, EORTC Grupa je predložila novu, unapre enu verziju upitnika QLQ-H&N43. Nova verzija ima 43 pitanja, 27 starih i 16 novih, razvrtanih u 19 skala.

4. **Indeks glasovne hendikepiranosti (Voice Handicap Index-10 – VHI-10).** Subjektivna procena hendikepiranosti zbog glasa merena je upitnikom Indeks glasovne hendikepiranosti (VHI-10). VHI 10 je upitnik koji ima 10 pitanja i razvijen je iz duže verzije koja ima 30 pitanja. VHI-10 pitanja odnose se na to koliko problem sa glasom uti e na svakodnevne poteško e.

5. **Upitnik o zdravlju pacijenata (Patient Health Questionnaire– PHQ-9)**

6. **Upitnik o Generalizovanoj Anksioznosti (GAD-7).**

Prisustvo depresivnih i generalizovanih anksioznih simptoma mereno je upitnicima Upitnik o zdravlju pacijenata (Patient Health Questionnaire – PHQ-9) i Upitnik o Generalizovanoj Anksioznosti (GAD-7)

U rezultatima su detaljno analizirani ispitanici po zadatim ciljevima. Rezultati obuhvataju slede a poglavlja: Demografske i klini ke karakteristike ispitanika i faktori od zna aja za kvalitet života laringektomisanih bolesnika ; Karakteristike ezofagusnog glasa i govora i objektivizacija kvaliteta uspostavljanja alaringealnog govora i Osnovni psihometrijski podaci za upitnik EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N 43.

U diskusiji su precizno komentarisani rezultati studije i upore eni sa rezultatima drugih autora u zemlji i inostranstvu.

Zaklju ak istraživanja uskla en je sa ciljem rada.

Literatura sadrži 194 reference citirane u radu. Reference su savremene i ure ene prema Vankuverskom sistemu citiranja.

Prilog obuhvata sistematizaciju skra enica koriš enih u disertaciji upitnike.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Studijom je obuhvaćeno ukupno 223 laringektomisanih bolesnika, oba pola, starosti od 28 do 82 godine, prosečne vrednosti godina starosti 63,24 (8,1%). Predominantno su ispitanici muškog pola (84,3%). Odnos ispitanika ženskog pola prema muškom polu je 1:5.

Doktorska disertacija je prikazala sledeće rezultate:

- Kvalitet života laringektomisanih bolesnika je narušen u različitim stepenima kroz različite domene. Laringektomisani bolesnici imaju nizak nivo socijalnog funkcionisanja i poslovne sposobnosti, niže fizičke i emocionalno funkcionisanje kao i globalno zdravstveno stanje i kvalitet života. Veoma uticajni prediktori svih domena kvaliteta života su opšti simptomi tipa: osećaj umora, prisustvo bola, gubitak apetita, nesаница i specifični simptomi kao što su: problem sa govorom, kašalj, problemi sa osećajem mirisa i ukusa, suva usta i sekret, problemi sa zubima, problemi u socijalnom kontaktu i seksualni problemi. Finansijske poteškoće zbog smanjene radne sposobnosti laringektomisanih pacijenata predstavljaju značajan prediktor za većinu aspekata svakodnevnog funkcionisanja.

- Različiti demografski i klinički parametri utiču na kvalitet života laringektomisanih bolesnika. Demografski parametri od značaja su: godine starosti, mesto stanovanja, nivo obrazovanja i štetne navike, a klinički parametri od značaja su: godine života kada je uinjena totalna laringektomija, postoperativna radioterapija i hemioterapija, oštećenje sluha, komorbiditeti, fonijatrijska rehabilitacija, psihološka podrška i pripadnost Udruženju laringektomisanih pacijenata. Studija je potvrdila i visok stepen depresivnih i anksioznih simptoma kod laringektomisanih bolesnika. Subjektivni doživljaj hendikepa zbog glasa laringektomisanih bolesnika značajno utiče na kvalitet života.

- Kvalitet života laringektomisanih bolesnika kod kojih je sprovedena fonijatrijska rehabilitacija je značajno bolji nego kod onih koji nisu imali fonijatrijsku rehabilitaciju. Laringektomisani bolesnici koji su rehabilitovani imaju značajno bolje globalno zdravstveno stanje i kvalitet života kao i značajno viši stepen fizičkog, poslovnog, socijalnog, emocionalnog i kognitivnog funkcionisanja u odnosu na one koji nisu rehabilitovani. Laringektomisani bolesnici kod kojih je sprovedena fonijatrijska

rehabilitacija imaju u značajno nižem stepenu opšte i specifične simptome kao što su: osećaj umora, bola, gubitak apetita, probleme sa govorom i gutanjem, kašalj, probleme sa ulom mirisa i ukusa, probleme sa zubima, probleme sa socijalnim kontaktom i seksualnošću. Rehabilitovani laringektomisani pacijenti imaju značajno niže prisustvo osećaja hendikepa zbog glasa i značajno niže izražene simptome depresije i anksioznosti.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

Dokazi iz ove studije ukazuju da *EORTC QLQ-C30* i *QLQ-H&N43* mogu da se koriste za procenu kvaliteta života kod laringektomisanih pacijenata. Rezultati studije slažu se sa sličnim istraživanjima koja su koristila *EORTC QLQ-C30* i *QLQ-H&N35* kod laringektomisanih pacijenata. Međutim, predloženo je da se sprovedu još slična istraživanja, jer ne postoje studije koje su još koristile upitnik *QLQ-H&N43*, kako bi se razvile norme za korišćenje ovog upitnika na našoj populaciji.

Analiza domena upitnika EORTC QLQ-C30, pokazala je da kod laringektomisanih pacijenata u studiji postoje značajne varijacije u domenima kvaliteta života. Primećeno je da ispitanici imaju visok nivo kognitivnog funkcionisanja, niže fizičko i emocionalno funkcionisanje, i nizak nivo socijalnog funkcionisanja i poslovne sposobnosti, kao i globalno zdravstveno stanje i kvalitet života. Prethodne studije koje su koristile upitnik EORTC QLQ-C30 na ispitanicima sa laringektomijom, pokazale su vrlo sličan obrazac. Konstantan nalaz u različitim studijama je da je domen globalno zdravstveno stanje i kvalitet života značajno narušen, kao i domeni emocionalno i socijalno funkcionisanje. Pojedini autori su prijavili i niže funkcionisanje u kognitivnom domenu.

U studiji nije primećena značajna statistička razlika u proceni kvaliteta života između muškaraca i žena. Jedna od prethodnih studija je pokazala da žene imaju značajno niže emocionalno i socijalno funkcionisanje.

S obzirom na podatke iz literature da različiti simptomi u značajnom stepenu utiču na kvalitet života osoba sa hroničnim poremećajima, analizirano je kako opšti i specifični simptomi utiču na kvalitet života laringektomisanih osoba.

Generalno gledano, studija je potvrdila da postoji visok stepen depresivnih i anksioznih simptoma kod laringektomisanih pacijenata. Međutim, simptomi variraju u odnosu na studije što može biti objašnjeno različitim faktorima kao što su različiti upitnici koji se koriste, pridruženi poremećaji, podrška okoline i slično.

D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji čine deo teze

1. Krejović Trivić S, Trivić A, Singer S, Milovanović J, Stanković P, Mikić A, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Head and Neck Module, updated version: Preliminary psychometric data from Serbian laryngectomized patients. HEAD & NECK. Accepted 13 May 2015. DOI 10.1002/hed.24127
2. Stanković DP. Fonijatrijska rehabilitacija laringektomisanih pacijenata uspostavljanjem ezofagusnog glasa i govora modifikovanom Semanovom metodom [doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 1997.
3. Krejović MB. Značaj izbora hirurške metode u lečenju zloćudnih izrastaja larinksa [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet; 1981.
4. Mitrović SM. Komunikacija bez larinksa. med Pregl 2008;LXI(3-4):121-122
5. Singer S, Danker H, Guntinas-Lichius O, Oeken J, Pabst F, Schock J, Vogel HJ, Meister EF, Wolke C, Dietz A. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. Head Neck. 2014 Mar;36(3):359-68

E. Zaključak

Doktorska disertacija „**Evaluacija parametara od značaja za kvalitet života laringektomisanih bolesnika**“ kandidata dr Sanje Krejovi Trivi pruža mogućnost realnog sagledavanja ovog problema u cilju unapređenja globalnog kvaliteta života laringektomisanih bolesnika. Studija predstavlja jedan pokušaj doprinosa poboljšanju kvaliteta života laringektomisanih bolesnika. Naučno-istraživački značaj ima uvođenje adekvatnih upitnika EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N43 u studije koji pružaju mogućnost da se proceni kvalitet života laringektomisanih bolesnika i komparira sa ostalim svetskim studijama. Formirano Udruženje laringektomisanih pacijenata Srbije ima poseban praktičan značaj za poboljšanje kvaliteta života naših laringektomisanih bolesnika.

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 i zaključci.

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

U Beogradu, 12.08.2015.

članovi Komisije

Prof. dr Nenad ARSOVI

Prof. dr Vladimir OR EVI

Prof. dr Slobodan MITROVI

Mentor

Prof. dr Predrag STANKOVI
