

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.09.2015. godine, broj 4600/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“ANALIZA POVEZANOSTI SEZONSKIH PROMENA I KVALITETA ŽIVOTA SA RAZLIČITIM KLINIČKIM PREZENTACIJAMA ZAPALJENJA SREDNJEG UVA KOD DECE UZRASTA 3-8 GODINA”

kandidata mr dr Snežane Andrić Filipović, zaposlene na Klinici za ORL i MFH, Kliničkog Centra Srbije. Mentor je Prof. dr Jovica Milovanović, komentor je Prof. Mark Haggard.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vojko Đukić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Tatjana Pekmezović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Borivoj Babić, profesor fakulteta za Specijalnu edukaciju I rehabilitaciju u Beogradu.

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

IZVEŠTAJ

1) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija kandidata mr dr Snežane Andrić Filipović napisana je na engleskom jeziku na 211 stranica i sadrži sledeća poglavlja: uvod, ciljeve, metod, rezultate, diskusiju, zaključke, četiri priloga i literaturu. Sažetak doktorske disertacije napisan je na engleskom i srpskom jeziku.

Doktorska disertacija obuhvata četiri glavna poglavlja koja obrađuju četiri veoma važne oblasti iz domena OM (zapaljenja srednjeg uva). U Doktorskoj disertaciji svako poglavlje je prikazano na jedan noviji način, koristeći veliki uzorak, uz korišćenje savremenih statističkih metoda skorovanja odgovora upitnika radi efikasnijeg i pogodnijeg korišćenja u kliničkoj praksi;

- 1) Sezonska distribucija jačine simptoma pojedinih aspekata OM na nivou sekundarne zdravstvene zaštite (ne samo kao incidenca bolesti) (Studija I).
- 2) Značaj pitanja upućenih roditeljima dece sa simptomima OM (RHD), upućenih radi dalje dijagnostike i lečenja i njihova inter-relacija sa objektivnim merama slušanja HL (slušni prag izmeren audiometrijom) i ACET (tympanometric measure of middle ear transfer). Pored njihovih zajedničkih karakteristika, RHD pitanja imaju i neke osobenosti koje nisu prisutne u istoj meri kod objektivnih mera slušanja (Studija II).
- 3) Korelacija upitnika OMQ14 sa odgovarajućim skorom starije verzije, upitnika OM8-30 kao mera validnosti (Studija III).
- 4) Predikcija praga sluha korišćenjem RHD upitnika i tympanometrije (ACET) radi imputacije kada vrednosti paraaga sluha nisu poznate, kao kriterijum za selekciju pacijenata za dalje lečenje i praćenje ishoda lečenja i skrininga sluha (Studija IV).

U uvodu je istaknuta važnost i interes u ispitivanju prezentacije simptoma i aspekata OM, inedostatak konsenzusa oko terminologije i klasifikacije bolesti između kliničara i naučnih krugova inovog sagledavanja aspekata bolesti kao faza u patofiziološki kauzalno povezanom lancu. U uvodu doktorske disertacije se pored etiologije bolesti posebna pažnja skreće na prisutne spoljašnje i unutrašnje faktore rizika i njihovu zajedničku ulogu u razvoju patološkog fenitipa OM. Incidenca i prevalenca, kao i opterećenje OM-om su opisani u epidemiološkom poglavlju teze. Specijalna pažnja je usmerena na transfer faktore srednjeg uva i promene fizičkih sila i mehanike srednjeg uva kod prisutnog sekreta u srednjem uvu i njihovog uticaja na prag sluha, korišćenog u modelu binauralnog predviđanja sluha (ACET).

Prva oblast se bavi sezonskim aspektima OM. Prezentacija simptoma od infekcije gornjih respiratornih puteva (URTI), preko akutnog zapaljenja srednjeg uva (AOM) i ostalih aspekata se bavi relativnim kašnjenjem u odnosu na početak sezone duž kanonskog puta, kao i vremenskog kašnjenja između a pojedinih formi OM. Kauzalni odnos URTI, AOM and OME su predstavljeni kao lančani događaji u kauzalnom putu gde faktori rizika deluju kao katalizatori ubrzavajući prelazak jednog u drugi aspekt OM. Sezona je prikazana korišćenjem

matematičkog modela sajednostavnim sinusno-kosinusnim parom, koristeći mesece i nedelje, a koji su dodatno prikazani i u dodacima.

U uvodu Studije II detaljno je prikazana uloga RHD pitanja. Njihovu zavisnot od ostalih varijabli; pre svega socijalno-ekonomskih prilika (SES), istorije bolesti i sezone. Diskrepanca između RHD i objektivnim merama slušanja je objašnjena sa više aspekata ; ograničenom ulogom HL u determinaciji kursa bolesti i ishoda lečenja, različitog uticaja sezone i posebnog uticaja istorije bolesti i SES-a na vrednosti RHD-a.

U uvodu Studije III ističe se značaj merenja kvaliteta života (QoL) u istraživanju ukupnog opterećenja OM. Dobar psihometrijski upitnik mora imati dobru empirijsku evidenciju (veliki uzorak) i dobro formulisana pitanja, potrebnijih kod merenja QoL nego samih markera bolesti. Pošto su skorovi upitnika OM8-30 dobri prediktori kvaliteta života (HUI2 and HUI3), a pitanja upitnika OMQ14 su dobijena odabirom najboljih pitanja iz verzije OM8-30, validnost upitnika je merena stepenom korelacije sa verzijom OM8-30.

U uvodu Studije IV ističe se važnost u pravovremenoj selekciji dece koja trebaju hiruršku intervenciju zbog dužine i jačine prisutnih simptoma. Nedostatak opreme u primarnoj zdravstvenoj zaštiti uglavnom predstavlja prepreku. Polazeći da RHD pitanja bolje predviđaju ishod lečenja od HL, smatra se da mogu biti idobra osnova za selekciju onih koji su najugroženiji, korišćenjem njihove povezanosti sa objektivnim merama slušanja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Grupisani su na poglavlja koja obrađuju ; sezonsku raspodelu aspekata bolesti, odnos RHD i objektivnih mera slušanja, validnost upitnika OMQ14 i klinička aplikacija RHD pitanja u skriningu sluha i praćenju ishoda bolesti.

U poglavlju **metod** opisane su metode zajedničke za sva poglavlja i podeljene na sedam odeljaka ; struktura baze podataka Eurotitis 2 ; skorovanje i imputaciju HL ; određivanje vrednosti skora pitanja korišćenih u studiji ; podatke koje su dodatak upitnika ; značaj centra u studiji i strategiju statističke analize podataka. Studija Eurotitis 2 ima dve faze ; prva koja se bazirala na korišćenju upitnika OM8-30 i druga faza u kojoj je korišćen upitnik OMQ14. Studija je tipa preseka a ciljna populacija su deca uzrasta 36-108 meseci koja su prezentovana sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti zbog tegoba sa zapaljenjem srednjeg uva. Ukupno je obrađeno 2886 ispitanika od kojih iz centara sa Balkana dolazi 900 ispitanika (Klinički centra Srbije- Stari Beograd, Novi Beograd, Leskovac i Podgorica). Tokom statističke obrade podataka sve analize su uskladjene u odnosu na centar. ACET formula je korišćenja za

supstituciju odsutnih vrednosti HL, kao posebna mera slušanja i predvođanje praga sluha zajedno sa RHD upitnikom. Opšti Linearni Model (analiza kovarijanse) je uglavnom korišćen u statističkoj obradi podataka ali kod testiranja predviđanja praga sluha, skrininga, logistička regresija. Velika baza podataka i precizno formulisana i skorovana pitanja upitnika podižu pouzdanost, snagu I validnost rezultata.

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 iz disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 170 referenci.

Dodatak I je dodatak Studiji I i prikazuje mesečnu I nedeljnu distribucije jačine simptoma bolesti OM.

Dodatak II je dodatak Studiji III i prikazuje razlike u skorovima između PC total (Principal Component analzsas) diskretnog seta pitanja OM8-30 I odgovarajućeg faktor skora upitnika OMQ14.

Dodatak III obrađuje podatke dobijene iz centara sa Balkana I ukazuje na neke specifičnosti u odnosu na ostale centre.

Dodatak IV prikazuje determinantnu analizu upitnika OMQ14.

2) **Kratak opis postignutih rezultata**

Rezultati Studije I ukazuju na različitu sezonsku distribuciju podatak između ushodnih I nishodnih varijabli. Razlike u kašnjenju između njih su nozološki interpretirane u prošlosti kao akutne I hronične forme bolesti. Dijagnoza nije bitna koliko odnos I razmak između aspekata OM prezentovanih kao jačine simptoma u fazama kauzalnoh lanca, pathofiziološkog, kanonskog puta. Kašnjenja između maksimuma simptoma prezentivana su vremenskim razmacima; od nedelje pa do tri meseca. Maksimum sezonske distribucije jačine ushodnihmarkera OM populacije se poklapa sa incidencom OM u drugim studijama. Nishodni markeri bolesti ne pokazuju takvo preklapanje.

Rezultati Studije II ukazuju na međusobnu korelaciju mera slušanja I njihovu zavisnost od istih determinanti. Između njih postoji značajna interelacija ali I razlika izražena u veličini

efekata koje pojedine varijable ispoljavaju na pojedine mere slušanja. Glavna razlika između objektivnih i subjektivne mere slušanja jeste u dužini istorije bolesti, SES and različitom uticaju sezone.

Rezultati Studije III ukazuju na visoku korelaciju upitnika OMQ14 sa upitnikom OM8-30 i potvrđuju njegovu visoku kriterijumsku validnost. Jačina profila bolesti zavisi od glavnih faktora rizika (pozitivna istorija o OM, socio-ekonomski faktori, sezona i dijagnoza).

Rezultati Studije IV potvrđuju da su RHD pitanja precizno formulisana i skorovana i da se mogu koristiti za predviđanje praga sluha uz korišćenje drugih mera slušanja, timpanometrijski izvedene formule za binauralni HL (ACET). Predikcija praga sluha od 20 dB, kao i drugih vrednosti praga imaju visoku senzitivnost i specifičnost. Različite grupe pitanja imaju različitu ulogu u predviđanju praga.

3) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Jačine simptoma i aspekata bolesti je sistematski istraživana u literaturu i sažeto prikazana. Najveći broj publikacija govori o incidence i prevalenci OM. Sezonalna distribucija jačine različitih aspekata OM poklapa se sa incidencom OM u nekim studijama (T. Chonmaitree, K. Revai, J. J. Grady et al., 2008) i (T. Kontiokari, M. Niemelä, M. Uhari., 1998). Takođe kašnjenje u nedeljama između pojedinih aspekata bolesti poklapa se sa kanonskim putem najčešćih formi bolesti (M. Bhutta, 2014).

RHD pitanja su umereno korelirana sa objektivnim merama slušanja (HL and ACET). U mnogim publikacijama u prošlosti su pitanja roditeljima o stanju sluha deteta predstavljena u vidu jednog pitanja sa dihotomnom varijantom odgovora i pored toga da su neke studije opravdavale ulogu roditeljske zabrinutosti za sluh deteta (AR Maw, 1988) većina njih je pokazala nisku povezanost sa objektivnim pragom sluha (R. Brody, 1999) and (P M Watkin, 1990). Razlike su posledica razlika u populaciji koje obrađuju, veličini uzorka, broju pitanja i načinu skorovanja upitnika. Roditeljska zabrinutost za sluh deteta je jedan od bitnih indikatora za objektivno ispitivanje praga sluha (ASHA, 1997) i rezultati u tezi upravo su u skladu sa tim. Roditeljska i učiteljska opažanja stanja sluha dece su bila dobri pokazatelj stanja sluha (K. E Bennett, and M. P. Haggard, 1999) ili osrednji (AR Maw, 1988). Dovoljan broj strogo selektivnih i precizno skorovanih pitanja, strogo definisana populacija i kontrola glavnih faktora rizika tokom obrade podataka su glavna objašnjenja sa prisutne razlike.

Kratka forma upitnika OMQ14 je dobijena selekcijom pitanja upitnika OM8-30 čija kriterijumska validnost je potvrđena komparacijom sa HIU3 and HIU2, glavnim instrumentima Qol (HRQOL) (H Dakin, S Petrou, MP Haggard, S Benge, I Williamson., 2010). Validnost upitnika OM8-30 je potvrđena u TARGET I Eurotitis 2 studiji (A.A. Timmerman, 2008). Obe forme upitnika su se pokazale kao pogodne kao ishodne mere mnogih studija (I. Williamson, S. Benge, Sh. Barton, S. Petrou, L. Letley, N. Fasey, M. Haggard and P. Little., 2010) and (I. Williamson, J. Vennik, A. Harnden et al., 2015). Rezultati ove doktorske disertacije se poklapaju sa dobrom slikom upitnika prezentovanih u navedenim publikacijama, potvrđujući primenu OMQ14 upitnika kao dobrog instrumenta u istraživanju opterećenja OM-om.

4) Objavljeni rad koji čine deo doktorske disertacije

Milovanovic, J., **Filipovic, S. A.**, Haggard, M. P., Zhang, M. F. H. Spencer, H., & Eurotitis 2 study group. (accepted). RHD 1; 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. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*

5) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “ Analiza povezanosti sezonskih promena i kvaliteta života sa različitim kliničkim prezentacijama zapaljenja srednjeg uva kod dece uzrasta 3-8 godina” dr Snežane Andrić Filipović je originalan naučni doprinos razumevanja globalnog opterećenja OM, sezonske distribucije jačine simptoma bolesti, različite sezonske distribucije ushodnih i nishodnih varijabli u kauzalnom lancu i vremenskog kašnjenja sezonske slike pojedinih OM aspekata tokom godišnjeg ciklusa. Poznavanje godišnjeg ciklusa i sezonske raspodele pojedinih formi bolesti pruža mogućnost predviđanja ishoda bolesti i planiranja mera radi njihove prevencije. RHD pitanja iz ove studije se mogu primeniti u selekciji pacijenata za hirurško lečenje, skriningu sluha kod dece sa OM i evaluaciji ishoda lečenja. Rezultati ove doktorske teze ukazuju da je OMQ14 instrument validan i pouzdan za merenje opterećenja OM.

Ova disertacija je urađena na velikom uzorku, koristeći podatke iz 19 različitih centara u Evropi. Primenjivane su dve forme psihometrijskog upitnika, obe sa visokom validnošću, izgrađene i skorovane najpre u TARGET studiji a zatim dalje metrijski testirane u Eurotitis 2

studiji. Rezultati su sistematski prezentovani I diskutovani I iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega iznetog I imajući u vidu naučni doprinos rada kandidata, komisija predlaže Naučnom Veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju kandidata dr Snežane Andrić Filipović I odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 19.04.2015

Članovi komisije:

Prof. dr Vojko Djukic

Prof. dr Tatjana Pekmezovic

Prof dr Borivoj Babic

Mentor:

Prof. dr Jovica Milovanovic

Komentor:

Prof. Mark Haggard