

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 05.06.2024. godine, broj 19/XXVI-1/3-OČ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Uporedna analiza kvaliteta glasa kod pacijenata sa benignim promenama glasnica posle direktne laringomikroskopije i indirektno laringoskopske hirurgije“**

kandidata dr Ognjena Čukića, zaposlenog u Klinici za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Mentor je prof. dr Milan Jovanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Trivić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Rade Kosanović, profesor Stomatološkog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Nenad Baletić, profesor Medicinskog fakulteta VMA
4. Doc. dr Jelena Sotirović, docent Medicinskog fakulteta VMA
5. Prof. dr Danijela Dragičević, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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 Ognjena Čukića napisana je na ukupno 53 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 2 tabele i 26 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak radova proisteklih iz disertacije.

U **uvodu** su definisani pojmovi ljudskog glasa, fonacije, organa fonacije, poremećaja fonacije i njihove klasifikacije. Takođe, definisano je šta su benigni izražaji glasnica i pojam promuklosti kao vodećeg simptoma kod pacijenata sa benignim promenama glasnica.

Navedena je detaljna klasifikacija najčešćih benignih promena glasnica, uz pregled etiologije i njihovih morfoloških i patohistoloških karakteristika. U potpunosti su opisane dijagnostičke procedure kod pacijenata sa benignim promenama glasnica u skladu sa preporukama Evropskog laringološkog udruženja, uključujući opšti otorinolaringološki pregled sa dodatnim endoskopskim pregledima, subspecijalistički fonijatrijski pregled sa subjektivnom i objektivnom akustičkom analizom glasa, endovideostroboskopijom, aerodinamičkim ispitivanjima i upitnicima za samoocenjivanje glasa. Napravljen je osvrt na istorijat hirurškog lečenja benignih promena glasnica, pregled dostupnih hirurških modaliteta, kao i specifičnosti hirurških tehnika za različite vrste promena. Definisane su i detaljno opisane direktna laringomikroskopija (LMS) u opštoj endotrahealnoj anesteziji i indirektna laringoskopska hirurgija (ILH) u lokalnoj epimukoznoj anesteziji.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od poređenja kvaliteta glasa objektivnom akustičkom analizom i samoocenjivanjem glasa kod ispitanika sa benignim promenama glasnica lečenih pomoću dve navedene hirurške tehnike, poređenja kvaliteta pre- i postoperativnog glasa u odnosu na klinički izgled i veličinu promene glasnice, kao i poređenja ukupnih troškova lečenja između hirurških tehnika korišćenih u studiji.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Službi za otorinolaringologiju sa maksilofacijalnom hirurgijom Kliničko-bolničkog centra “Zemun-Beograd” i u Klinici za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije. Opisani su kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za randomizaciju ispitanika po grupama. Preoperativna analiza glasa obavljena je nedelju dana pre intervencije i obuhvatila je objektivnu akustičku analizu parametara jitter, shimmer i harmonics-to-noise ratio (HNR) i popunjavanje Voice Handicap Index-30 (VHI 30) upitnika za samoocenjivanje glasa, dok je postoperativna analiza glasa obavljana po istom principu kod svakog ispitanika 4 nedelje nakon intervencije. Za svaku hiruršku intervenciju izračunati su ukupni troškovi pripreme i njenog izvođenja, kao i troškovi hospitalizacije u grupi pacijenata operisanoj laringomikroskopskom tehnikom u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Za analizu glasa kod ispitanika precizno su navedeni tehnička oprema i način prikupljanja glasovnih signala. Takođe, naveden je softver za objektivnu akustičku analizu glasa i parametri glasovnog signala koji su analizirani. 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 dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

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 240 referenci.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Uporedna analiza kvaliteta glasa kod pacijenata sa benignim promenama glasnica posle direktne laringomikroskopije i indirektno laringoskopske hirurgije“ autora Ognjena Čukića, konstatovano je da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 7%. Uvidom u izveštaj, konstatovano je da je ovaj stepen podudarnosti posledica pre svega prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja koja su proistekla iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu.

## **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Analizom i komparacijom različitih kliničkih parametara uključujući VHI-30 skor, parametre mikroperturbacije (jitter, shimmer), odnos harmonskih komponenti i šuma u glasu (harmonics-to-noise ratio, HNR) pre i posle intervencije, nije pokazano postojanje statistički značajne razlike između dve grupe pacijenata lečenih ILH i LMS tehnikama. Izvršeno je i upoređivanje preoperativnih i postoperativnih podsegmenata VHI-30 skora (fizički, funkcionalni i emocionalni), a koji takođe nisu pokazali postojanje statistički značajne razlike između dve grupe ispitivanih pacijenata

Ispitivanjem povezanosti između veličine lezije i kliničkih preoperativnih i postoperativnih parametara nije utvrđeno postojanje statistički značajne korelacije. Povezanost između pojedinačnih komponenti VHI-30 skora i veličine lezije takođe nije pokazala postojanje statičke značajnosti za većinu ispitivanih parametara, izuzev za funkcionalnu postoperativnu komponentu VHI-30 skora, gde je detektovana umereno jaka povezanost sa veličinom lezije ( $r_s = 0,643$ ,  $p \leq 0,05$ ), pri čemu se dobijeni rezultat može objasniti time što je samo jedan ispitanik prijavio postojanje funkcionalne smetnje nakon intervencije. Veličina uklonjenih

promena glasnica kretala se od 2 do 10 mm, pri čemu nije zabeležena statistički značajna razlika između dve grupe pacijenata, iako je prosečna veličina promene bila veća kod pacijenata iz LMS grupe (ILH vs. LMS:  $4,17 \pm 2,04$  vs.  $5,83 \pm 2,71$ ;  $t = 1,202$ ,  $p > 0,05$ ).

Takođe, statistički značajna razlika nije detektovana ni kod većine kliničkih preoperativnih i postoperativnih parametara kada su upoređeni prema izgledu odstranjene lezije (sesilna vs. pedunkulirana) ( $p > 0,05$ ). Statistička značajnost dokazana je za vrednosti preoperativnog VHI-30 skora i postoperativnog jitera, koji su bili veći kod pacijenata sa sesilnim lezijama.

Prosečni troškovi hirurške intervencije bili su značajno veći kod pacijenata koji su bili podvrgnuti LMS intervenciji ( $52757 \pm 5332$  RSD), nego kod pacijenata koji su imali ILH ( $5252 \pm 1486$  RSD) ( $t = 21,02$ ,  $p \leq 0,001$ ).

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

Obzirom da benigne lezije glasnica narušavaju normalnu histološku građu glasnica, njihovo mikrohirurško uklanjanje dovodi do povratka njihovih normalnih mehaničkih svojstava urednog sklapanja u toku fonacije, što dovodi do pada vrednosti parametara mikroperturbacije (jitter i shimmer) i porasta harmonskih komponenti u glasu, odnosno HNR-a. U ovoj studiji zabeleženo je značajno postoperativno smanjenje srednjih vrednosti parametara mikroperturbacije i u ILH i u LMS grupama, kao i povećanje srednjih vrednosti HNR u obe hirurške grupe. Ovakvi rezultati su u skladu sa prethodno proučavanim glasovnim ishodima nakon LMS sa ekscizijom benignih lezija glasnica hladnim instrumentima opisanih u indijskim (Singh i saradnici, Virmani i saradnici), srpskim (Petrović-Lazić i saradnici) i brazilskim studijama (do Amaral Catani i saradnici).

U ovom istraživanju nisu zabeležene statistički značajne razlike u vrednostima pre- i postoperativnih skorova VHI-30 upitnika u celosti, kao i po pojedinačnim komponentama. Uočeno je značajno poboljšanje u VHI-30 skorovima kod svih operisanih pacijenata, sa redukcijom srednjih preoperativnih skorova u vrednosti od 41.33 u ILH, odnosno 39.83 u LMS grupi na vrednosti 0.83, odnosno 0.33 mesec dana nakon operacije. Takođe, u skladu sa ukupnim skorovima zabeleženi su značajni padovi u vrednostima za sve tri komponente upitnika nakon operacija. Ovakvi rezultati su u skladu sa dosadašnjom literaturom o

vrednostima VHI-30 nakon hirurškog lečenja benignih promena glasnica iz različitih podneblja (Singh i sar., Rosen i sar., Sasindran i sar., Cheng i Woo, Kiagiadaki i sar.).

Dosadašnja literatura o korelaciji veličine benignih promena glasnica sa vrednostima parametara objektivne akustičke analize glasa su kontradiktorni, pri čemu pojedini autori navode veličinu polipa glasnice kao najvažniju kliničku karakteristiku koja direktno korelira sa vrednostima parametara perturbacije (Akbari i sar., Uloža i sar., Dursun i sar., Cho i sar.). S druge strane, Ocal i saradnici, de Vasconcelos i saradnici, kao i Martinez-Paredes i saradnici nisu utvrdili statistički značajnu povezanost između veličine polipa ili drugih benignih promena glasnice i parametara objektivne akustičke analize, što je u skladu sa rezultatima ovog istraživanja. Takođe, podaci o poređenju vrednosti subjektivne akustičke analize ili samoocenjivanja glasa sa veličinom benignih lezija glasnica su oskudni. Cho i saradnici su utvrdili značajnu povezanost veličine polipa glasnice sa skorovima GRBAS skale, ali ne i sa skorovima VHI-30. U ovom istraživanju nije dokazana značajna povezanost između ukupnih pre- i postoperativnih VHI-30 skorova i veličine lezije glasnica kod ispitanika, što je u skladu sa do sada objavljenim istraživanjima o uticaju veličine solitarnih lezija (Martinez-Paredes i saradnici) i specifično polipa glasnica (Ocal i saradnici) na VHI-30 skorove. Dokazana je umereno jaka povezanost funkcionalne komponente VHI-30 skora sa veličinom lezije, što bi se moglo objasniti time da je ispitanik sa najvećom promenom ekscidiranom u studiji (10mm) prijavio postojanje funkcionalne smetnje u VHI-30, iako je i kod ovog ispitanika došlo do značajne redukcije u skor u funkcionalne komponente upitnika VHI-30 nakon operacije.

Do sada nije bilo studija koje su poredile pre- i postoperativni kvalitet glasa isključivo na osnovu kliničkog izgleda mikrohirurški uklonjene promene glasnice. Lin i saradnici su analizirali kvalitet glasa pomoću GRBAS skale nakon hirurškog lečenja kod 159 pacijenata sa sesilnim polipima glasnica operisanih LMS-om u opštoj anesteziji i transnazalnom fiberendoskopskom hirurgijom u lokalnoj anesteziji. Polipe su prema patohistološkim karakteristikama podelili na edematozne, želatinozne, vaskularne i fibrozirane, pri čemu su dobili nešto lošije glasovne rezultate kod fibroziranih sesilnih polipa operisanih u lokalnoj anesteziji, te stoga savetuju LMS ukoliko klinički izgled sugerise da se radi o ovakvoj vrsti polipa. U našoj studiji, pacijenti sa sesilnim promenama glasnica su imali veće vrednosti postoperativnog jittera bez obzira na vrstu hirurške intervencije, što bi se moglo objasniti većom dužinom postoperativne rane u odnosu na pacijente sa peteljkastim promenama.

Prosečni troškovi lečenja pacijenata ILH u ovoj studiji su bili značajno manji od grupe lečene LMS-om, što je u skladu sa rezultatima dosadašnjih studija koje su se bavile poređenjem troškova različitih laringoloških intervencija u lokalnoj i opštoj anesteziji. Do sličnih rezultata došli su i Hogikyan za ekstirpacionu hirurgiju glasnica (628.00 USD vs. 4074.59 USD), Naidu i Castillo Farias za biopsije malignih tumora larinksa (2053.91 USD vs. 9024.47 USD, odnosno 130.83 USD vs. 1253.52 USD), kao i Andrade Filho za augmentacije glasnica (1200 do 1386 USD vs. 12400 do 13300 USD).

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

1. **Čukić O.** Office-based removal of vocal fold polyp during the COVID-19 pandemic. *Laryngoscope*. 2022;132(1):103-6. doi: 10.1002/lary.29615 (**M21, IF: 3.325**)
2. **Čukić O,** Radaljic D, Arsović N, Jovanović M, Milutinović Z. Indirect laryngeal surgery of vocal fold polyps: a dying or evolving art? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2023;43(6):424-9. doi: 10.14639/0392-100X-N2487 (**M22, IF: 2.618**)
3. **Čukić O,** Jovanović M, Arsović N. Current surgical treatment modalities for vocal fold polyps: a mini-review. *Med Podml*. 2023;74(6):34-40. doi: 10.5937/mp74-44569

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

Glavni cilj hirurgije benignih promena glasnica predstavlja ponovno uspostavljanje optimalnih uslova za fiziološku fonaciju i kvalitetan glas. Uspeh lečenja može se proceniti korišćenjem različitih metoda objektivne akustičke analize i subjektivnog ocenjivanja glasa, a koje omogućavaju i poređenje rezultata različitih hirurških tehnika. Doktorska disertacija „Usporedna analiza kvaliteta glasa kod pacijenata sa benignim promenama glasnica posle direktne laringomikroskopije i indirektno laringoskopske hirurgije“ dr Ognjena Čukića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju hirurškog lečenja benigne patologije glasnica kao prva studija u našoj populaciji kojom su poređeni rezultati dve hirurške tehnike, od kojih je prva već šest decenija utemeljena kao “zlatni standard” i druge, koja je predstavnik ambulantne hirurgije glasnica, a koja je nastala kao rezultat sveopšteg tehnološkog napretka. Autor je, koristeći svoju modifikaciju tehnike indirektno laringoskopske hirurgije, na svom uzorku ukazao da se uz pažljivu selekciju pacijenata mogu postići podjednako dobri rezultati u hirurškom lečenju benignih promena glasnica kao i direktnom laringomikroskopijom, ali uz

značajno manje troškove i angažovanje resursa u smislu medicinskog osoblja, opreme i vremena. Bez namere da afirmiše jednu hiruršku tehniku, autor ističe prednosti, ali i nedostatke ILH u odnosu na LMS, time ukazujući na njihovu komplementarnost i potrebu da savremeni otorinolaringolog koristi obe tehnike u kliničkom radu. Manji broj ispitanika u studiji je rezultat ograničenog pristupa elektivnom hirurškom zbrinjavanju benigne patologije glasnica u hospitalnim uslovima u toku pandemije SARS-CoV-2. Sa druge strane, pandemijske okolnosti omogućile su ambulantno hirurško lečenje određenog broja pacijenata sa benignim izraštajima glasnica i na taj način valorizovale ILH kao potencijalnu tehniku izbora u neočekivanim i nepredvidivim uslovima ograničenih zdravstvenih resursa.

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 Ognjena Čukića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 28.06.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandar Trivić

---

Prof. dr Rade Kosanović

---

Mentor:

Prof. dr Milan Jovanović

---

Prof. dr Nenad Baletić

---

Doc. dr Jelena Sotirović

---

Prof. dr Danijela Dragičević

---