



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI

**METODE DE EVALUARE
A STATUSULUI CLINIC ȘI BIOCHIMIC
LA PACIENȚII CU OTITĂ MEDIE CRONICĂ
COLESTEATOMATOASĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Coordonatori științifici:

Prof. univ. dr. Magda Mariana BĂDESCU

Prof. univ.dr. Mihail Dan COBZEANU

Doctorand:

Roxana ȘERBAN

Teza de doctorat cuprinde o parte generală structurată sub forma a 4 capitole, însumând 40 de pagini, o parte personală alcătuită din 8 capitole, însumând 102 pagini, 110 figuri, 33 tabele, 350 referințe bibliografice și o anexă.

Cuprinsul și abrevierile sunt păstrate așa cum se regăsesc în teza de doctorat iar figurile și tabelele selectate pentru rezumat păstrează numerotarea din cadrul tezei.

Cuvinte cheie: otită medie cronică, colesteatom, stress oxidativ, inflamație, calitatea vieții.

CUPRINS

STADIUL CUNOAȘTERII.....	1
1. Otita medie cronică colesteatomatoasă	1
1.1. Istoric și etimologie.....	1
1.2. Anatomia topografică a urechii medii.....	3
1.3. Clasificarea otitei medii cronice colesteatomatoase.....	5
1.4. Epidemiologie	8
1.5. Histopatologie	8
1.6. Etiopatogenie	9
2. Stresul oxidativ	13
2.1. Definiție	13
2.2. Sisteme enzimatic de apărare împotriva radicalilor liberi	14
2.3. Capacitatea antioxidantă totală	14
2.4. Malondialdehida.....	15
2.5. Superoxid dismutaza	18
2.6. Catalaza.....	23
3. Interleukinele	25
1. Familia de interleukine- 1	25
2. Interleukina-1 α	27
3. Interleukina 6	29
4. Interleukina 8	32
4. Conceptul de calitate a vieții	35
4.1. Definirea conceptului de calitate a vieții.....	35
4.2. Calitatea vieții în sănătate	36
4.3. Instrumente de cuantificare a calității vieții în sănătate	37
4.4. Calitatea vieții în patologia otologică	39
PARTEA PERSONALĂ.....	41
1. Motivația cercetării	41
2. Scopul cercetării.....	42
3. Studiul 1: evaluarea stresului oxidativ și a statusului inflamator a pacienților cu otită medie cronică colesteatomatoasă	42
3.1. Introducere	42
3.2. Material și metodă.....	43
3.3. Rezultate	44
3.4. Discuții	65

3.5. Concluzii	71
4. Studiul 2: evaluarea calității vieții pacienților cu otită medie cronică supurată folosind chestionarul COMQ-12	72
4.1. Introducere	72
4.2. Material și metodă.....	72
4.3. Rezultate	73
4.4. Discuții	89
4.5. Concluzii	94
5. Studiul 3: evaluarea calității vieții pacienților cu otită medie cronică supurată folosind chestionarul COMOT-15.....	95
5.1. Introducere	95
5.2. Material și metodă.....	95
5.3. Rezultate	96
5.4. Discuții	117
5.5. Concluzii	123
6. Concluzii generale.....	123
7. Elemente de originalitate	124
8. Perspective de viitor	125
9. Referințe bibliografice	126
Anexe	

1. Motivația cercetării

Colesteatomul reprezintă o patologie des întâlnită în otologie, cu evoluție imprevizibilă și progresivă care poate determina numeroase complicații.

Studiile recente se axează pe identificarea patologiilor determinate de stresul oxidativ, care s-a dovedit a fi implicat într-o vastă gamă de afecțiuni acute și cronice. Există un număr limitat de studii care abordează implicarea markerilor oxidativi în determinismul OMCS cu și fără colesteatom, unele cu rezultate contradictorii. De asemenea este știut faptul că procesele inflamatorii locale și sistemice funcționează ca și cofactori în progresia unor patologii. Acumularea de SRO în țesuturi determină deteriorarea acestora, generează modificări ale lipidelor, proteinelor și ADN-ului, favorizând moartea celulară. Organismele, pentru a se proteja de efectele acestor produse toxice, au dezvoltat sisteme antioxidante precum SOD, CAT și glutathion peroxidază. Atunci când SRO sunt crescute datorită unei inflamații cronice, se activează sistemul antioxidant pentru a le îndepărta din țesuturi.

Mediatorii inflamatori au un rol important în patogeneza otitei medii prin inițierea și menținerea unui răspuns inflamator la infecție. Prezența mediatorilor inflamatori ar putea fi unul dintre motivele din cauza cărora, la unii pacienți, otita medie acută evoluează în OMCS sau apare recidiva de colesteatom. Principalele citokine studiate până în prezent cu rol în patologia otitei medii sunt IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13.

Un alt aspect important este reprezentat de calitatea vieții pacienților cu afecțiuni otice de lungă durată. Realizarea unei calități normale a vieții a luat amploare în ultimele decenii din necesitatea de a personaliza tratamentul medico-chirurgical. În majoritatea țărilor europene există instrumente de cuantificare a actului medical prin chestionare simple, care pot fi completate de către pacienți și/sau de către aparținători.

În România nu există până în momentul de față un instrument pentru evaluarea calității vieții pacienților cu afecțiuni otice. Prin validarea a două chestionare COMOT-15 și COMQ-12, se poate realiza o evaluare detaliată a impactului simptomelor bolii asupra muncii și a stilului de viață, asupra gradului de adresabilitate către serviciile medicale de specialitate precum și la impactul general al afecțiunii asupra pacientului.

2. Scopul cercetării

Scopul studiului de față este de a investiga implicarea markerilor stresului oxidativ și a citokinelor proinflamatorii în patologia OMCS cu și fără

colesteatom, precum și în recidiva de colesteatom, cu relizarea unor corelații între valorile obținute.

De asemenea, studiul își propune adaptarea culturală și validarea în limba română a unor chestionare de evaluare a calității vieții, respectiv COMQ-12 și COMOT-15, specifice pentru pacienții cu afecțiuni otice cronice, chestionare ce pot fi aplicate în domeniul sanitar și utilizate pentru evaluarea impactului afecțiunii asupra fiecărui individ. Acestea sunt utilizate pe scară largă la nivel european. Chestionarelor aplicate pe loturi de pacienți vor fi analizate iar rezultatele obținute vor fi utilizate pentru optimizarea tratamentului medico-chirurgical.

3. Studiul 1: evaluarea stresului oxidativ și a statusului inflamator a pacienților cu otită medie cronică colesteatomatoasă

3.1. Introducere

De-a lungul proceselor enzimatică și non-enzimatică produse în mod normal într-o celulă, O_2 acceptă electroni unici pentru a forma SRO (Papaharalambus et al, 2007). Celulele se protejează împotriva efectelor SRO prin procesele de reparare, compartimentarea producerii radicalilor liberi, enzime defensive, antioxidanți endogeni și exogeni (care identifică și inactivează radicalii liberi) (Mironczuk-Chodakowska et al., 2018). Enzima de apărare SOD îndepărtează radicalul liber superoxid. CAT și glutatión peroxidază îndepărtează peroxidul de hidrogen și peroxizii lipidici. Vitamina E, vitamina C și flavonoidele din plante acționează ca și antioxidanți (Voronkova et al, 2018). Astfel stresul oxidativ poate fi definit ca producția crescută de SRO și SRNO, care depășește capacitatea unui organism de a le îndepărta sau neutraliza, cu ajutorul mecanismelor celulare de apărare. Stresul oxidativ reprezintă o alterare a echilibrului dintre sinteza SRO și SRON și capacitatea de a fi eliminate (Voronkova et al., 2018).

3.2. Material și metodă

Studiul prospectiv a fost efectuat pe un grup de 60 de pacienți cu vârste cuprinse între 9 și 58 de ani diagnosticați cu OMCS cu și fără colesteatom, internați în vederea intervenției chirurgicale în Spitalul de Recuperare Iași. Dintre aceștia 28 de pacienți au fost cu OMCS, 22 cu OMCS cu colesteatom și 11 cu recidiva de colesteatom. Criteriile de includere în acest studiu au fost reprezentate de: diagnostic imagistic și clinic de OMCS, pacient fără alte patologii acute sau cronice cunoscute și nefumător sau consumator cronic de alcool, acordul de participare la studiu. Criteriile de excludere au fost

reprezentate de: existenta unei patologii acute sau cronice, cu excepția problemelor otice, consumator cronic de alcool sau fumător, urmarea unui tratament medicamentos, inclusiv tratament cu vitamine.

S-au cules de asemenea date demografice precum vârstă, sex și mediul de proveniență dar și constante biologice: eritrocite (RBC), leucocite (WBC), trombocite (PLT), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), proteina C reactivă (CRP), fibrinogenul, ureea, creatinina, acidul uric, glicemia și secreția otică.

Pacienții din lotul de studiu au fost împărțiți în 4 loturi: lotul M cuprinde persoanele sănătoase, lotul C grupează pacienții cu OMCS cu colesteatom, lotul R conține pacienții cu recidivă de colesteatom, și lotul O cuprinde pacienți cu OMCS simplă.

Markerii stresului oxidativ care s-au dozat au fost SOD, CAT, MDA și TAC. Statusul inflamator a fost studiat prin dozarea IL-1 α , IL-6, IL-8.

3.3. Rezultate

Testele Skewness/Kurtosis ($-2 < p < 2$) sugerează faptul că seriile de valori ale TAC, SOD, MDA și CAT au fost omogene.

La lotul cu colesteatom, activitatea SOD (rata de inhibiție %) a variat de la 20,853 la 45,972, iar la pacienții cu OMCS variația a fost în intervalul 24,562 – 66,173, înregistrând cel mai mic nivel mediu la pacienții cu recidivă, urmat de cel înregistrat la pacienții cu colesteatom, semnificativ mai reduse comparativ cu lotul martor (22,929; 32,541 ($p=0,004$)).

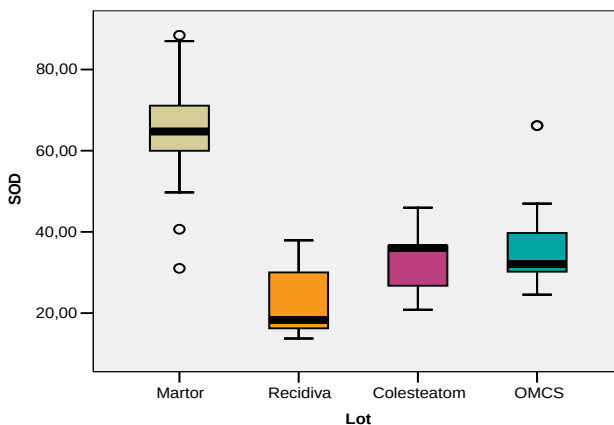


Fig. 21. Valori medii ale SOD comparativ pe loturile de studiu

Nivelul mediu înregistrat la pacienții cu colesteatom a fost ușor mai redus în comparație cu cel înregistrat la pacienții cu OMCS, dar semnificativ mai redus în comparație cu martorul (32,541; 36,309 ($p=0,160$) vs 64,475; $p=0,001$) (Fig.21).

La loturile cu colesteatom CAT a variat de la 1,253 mU/mL la 2,531 mU/mL iar la cel cu OMCS de la 0,611 mU/mL la 2,461 mU/mL, înregistrând nivele medii semnificativ mai crescute comparativ cu martorul (1,737 mU/mL; 1,447 mU/mL ($p=0,05$) vs 0,501 mU/mL; $p=0,001$). Nivelul mediu înregistrat la pacienții cu recidivă a fost ușor mai redus în comparație cu cel înregistrat la pacienții cu colesteatom, însă semnificativ mai crescut în comparație cu martorul (1,593 mU/mL; 1,737 mU/mL ($p=0,328$) vs 0,501 mU/mL; $p=0,001$) (Fig. 22).

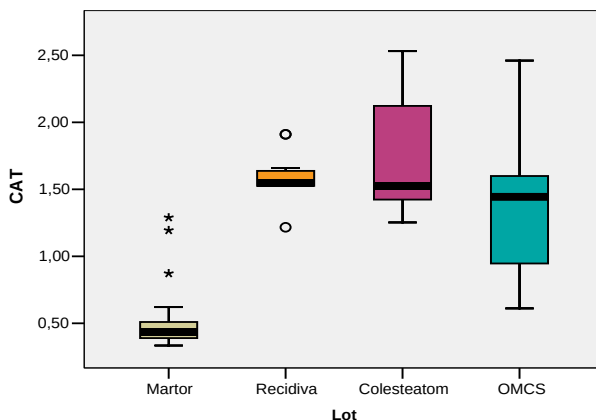


Fig.22. Valori medii ale CAT (mU/mL) comparativ pe loturi de studiu

La lotul cu colesteatom, MDA a variat de la 0,715 nmol/ μ L la 1,15 nmol/ μ L, iar la pacienții cu OMCS variația a fost în intervalul 0,814 nmol/ μ L – 0,973 nmol/ μ L, înregistrând cel mai mic nivel mediu la pacienții din lotul martor, semnificativ mai redus în comparație cu nivelurile înregistrate la pacienții cu colesteatom și OMCS (0,948 nmol/ μ L; 0,891 nmol/ μ L ($p=0,01$) vs 0,625 nmol/ μ L; $p=0,001$). Nivelul mediu înregistrat la pacienții cu recidivă a fost ușor mai crescut în comparație cu cel înregistrat la pacienții cu colesteatom, însă semnificativ mai crescut în comparație cu martorul (0,979 nmol/ μ L; 0,948 nmol/ μ L ($p=0,389$) vs 0,625 nmol/ μ L; $p=0,001$) (Fig.23).

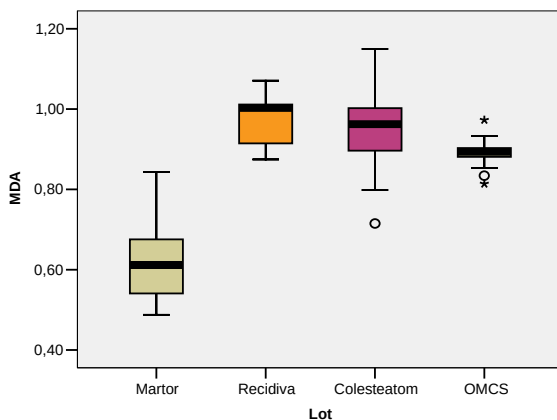


Fig.23. Valori medii ale MDA (nmol/μL) comparativ pe loturi de studiu

La loturile cu colesteatom, TAC a variat de la 26,908 mmol/μL la 28,608 mmol/μL iar la cel cu OMCS de la 25,815 mmol/μL la 39,313 mmol/μL, înregistrând nivele medii semnificativ mai reduse comparativ cu martorul (27,519 mmol/μL; 27,834 mmol/μL ($p=0,496$) vs 29,401 mmol/μL; $p=0,001$). Nivelul mediu înregistrat la pacienții cu recidivă a fost ușor mai redus în comparație cu cel înregistrat la pacienții cu colesteatom, însă semnificativ mai redus în comparație cu martorul (27,210 mmol/μL; 27,657 mmol/μL ($p=0,115$) vs 29,401 mmol/μL; $p=0,001$) (Fig.24).

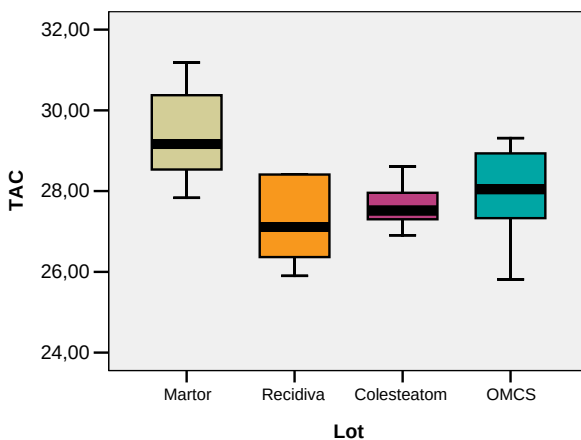


Fig.24. Valori medii ale TAC (mmol/μL) comparativ pe loturi de studiu

La loturile cu colesteatom, IL-1 α a variat de la 1,91 pg/ml la 3,52 pg/ml (Tabel XI) iar la cel cu OMCS de la 1,81 pg/ml la 3,34 pg/ml, înregistrând nivele medii semnificativ mai reduse față de pacienții cu recidivă (3,011 pg/ml; 2,911 pg/ml ($p=0,964$) vs 5,021 pg/ml; $p=0,001$). Nivelul mediu înregistrat la martor a fost semnificativ mai redus în comparație cu celelalte loturi analizate (0,815 pg/ml; $p=0,001$) (Fig.35).

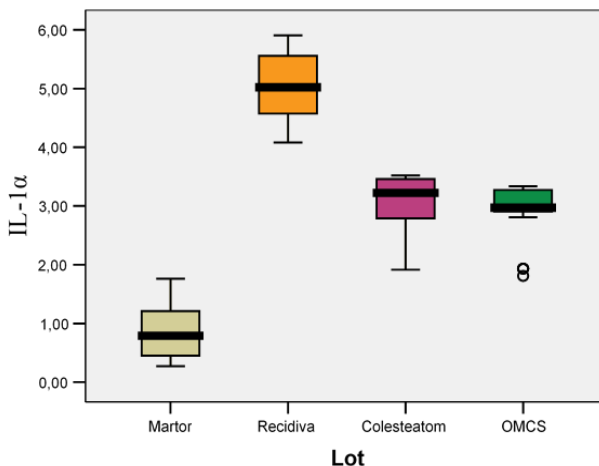


Fig.35. Valori medii ale IL-1 α comparativ pe loturi de studiu

IL-6 a înregistrat cel mai mare nivel mediu la pacienții cu OMCS cu variații de la 57,23 pg/ml la 193,33 pg/ml, urmat de cel înregistrat la pacienții cu colesteatom cu variații în intervalul 240,62 pg/ml -519,63 pg/ml, semnificativ mai crescute comparativ cu lotul martor (316,59 pg/ml; 121,23 pg/ml ($p=0,001$) vs 5,81 pg/ml; $p=0,001$). Nivelul mediu înregistrat la pacienții cu recidivă a fost ușor mai redus în comparație cu cel înregistrat la pacienții cu colesteatom, dar semnificativ mai crescut în comparație cu martorul (117,77 pg/ml; 121,23 pg/ml ($p=0,551$) vs 5,81 pg/ml; $p=0,001$) (Fig.41).

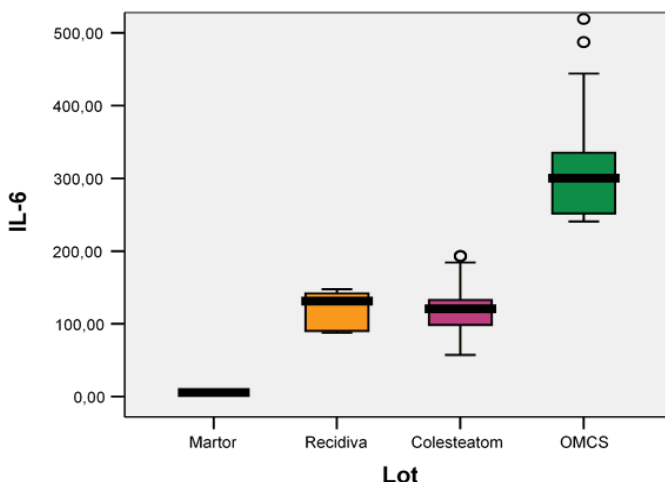


Fig.41. Valori medii ale IL-6(pg/ml) comparativ pe loturi de studiu

Analizând valorile obținute în urma dozării IL-8, se poate observa că, la lotul OMCS, IL-8 a variat de la 27,95 pg/ml la 83,58 pg/ml, iar la pacienții cu colesteatom variația a fost în intervalul 31,72 pg/ml -77,39 pg/ml, înregistrând cel mai mic nivel mediu la pacienții din lotul martor, semnificativ mai redus în comparație cu nivelurile înregistrate la pacienții cu colesteatom și OMCS (53,91 pg/ml; 54,20 pg/ml vs 34,31 pg/ml; $p=0,001$).

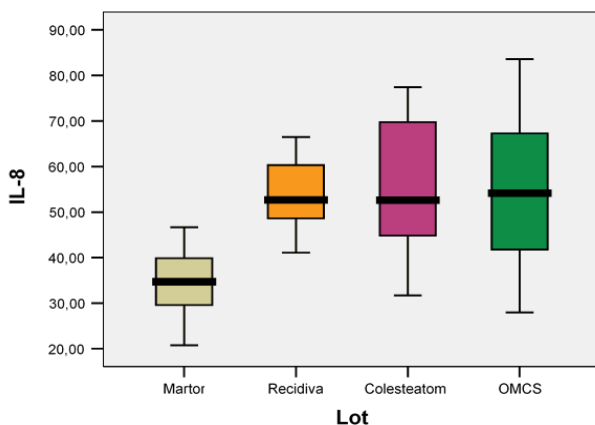


Fig.47. Valori medii ale IL-8 (pg/ml) comparativ pe loturi de studiu

Nivelul mediu înregistrat la pacienții cu recidivă a fost ușor mai redus în comparație cu cel înregistrat la pacienții cu colesteatom sau OMCS (53,91 pg/ml; 54,20 pg/ml vs 53,74 pg/ml; $p=0,944$), însă semnificativ mai crescut în comparație cu martorul (34,31 pg/ml vs 53,74 pg/ml; $p=0,001$) (Fig. 47).

3.4. Discuții

În studiul realizat de Sagioglu et al. la copii, valorile activității CAT variaza între 0,48 și 28,23 la pacienții cu otită seroasă cronică, între 0,14 și 11,41 la pacienții cu otită medie acută și între 0,35 și 15,28 în grupul de control. Cele mai mari valori s-au înregistrat astfel în patologia cronică, lotul de copii sănătoși având valorile minime (Sagioglu et al, 2019). Rezultatele obținute au fost astfel similare cu cele ale studiului de față.

Rezultate similar studiului de față cu privire la valorile SOD au fost obținute în studiul efectuat în Turcia, în care media la pacienții cu colesteatom a fost de 20,07 iar în lotul martor de indivizi sănătoși a fost de 34,46. Același studiu specifică faptul că nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între valorile SOD dozate din ser și din tesutul prelevat intraoperator, susținând faptul că este suficientă dozarea serică a markerilor stresului oxidativ pentru evaluarea statusului oxidant (Garca et al., 2015).

Sagioglu et al. studiază statusul oxidativ la copii și găsește valori ale SOD care variaza în intervale mai largi, respectiv 15,56-783,02 la pacienții cu otită seroasă cronică, 18,57-931,35 la pacienții cu otită medie acută și 31,21-657,57 în grupul de control, neevidențiind un efect clar al enzimei în patologia acută și cronică (Sagioglu et al., 2019). Într-un experiment realizat pe purcei de guinea s-au evidențiat nivele crescute ale SOD în sângele pacienților cu otită medie seroasă acută indusă, comparativ cu cei fără otită (Aktan et al., 2003). Garca et al. în 2015 obține valori asemănătoare ale CAT de la nivel tisular și seric la pacienții cu OMCS cu și fără colesteatom și mai scăzute comparativ cu lotul martor de indivizi sănătoși (Garca et al., 2015).

Într-un experiment realizat pe purcei de guinea cu otită medie seroasă indusă prin injectarea de histamină, valorile CAT nu au fost diferite din punct de vedere statistic în raport cu cele din lotul martor (Aktan et al., 2003).

Valorile CAT obținute într-un studiu realizat pe copii au fost mai scăzute în cazul celor care au avut hipertrofia vegetatiilor adenoide și otită seroasă cronică și a celor doar cu hipertrofia vegetațiilor adenoide, comparativ cu lotul de control de copii sănătoși (Yariktas et al., 2004). Rezultate similare au fost obținute și de Yilmaz et al. care a studiat nivelele oxidanților și antioxidanților

preoperator și la o lună postoperator la copiii cu hipertrofia vegetațiilor adenoide și otită seroasă cronică bilateral (Yilmaz et al., 2004).

Rezultate similare, cu valori serice ridicate ale MDA în lotul martor comparativ cu grupul de studiu au fost obținute și de Garca et al. în al cărui studiu valoarea medie a MDA la pacienți a fost de $4,85 \pm 1,58$ nmol/ μ L, iar în grupul de control $1,72 \pm 0,4$ nmol/ μ L. Facând comparație pe loturile de studiu, la cei cu OMCS fără colesteatom valoarea a fost de $4,85 \pm 1,21$ nmol/ μ L iar la cei cu OMCS cu colesteatom valoarea a fost de $5,35 \pm 2,06$ nmol/ μ L (Garca et al., 2013). Rezultate similare au fost obținute și de Callejo et al. care au evaluat nivelul peroxidării lipidelor la pacienții cu colesteatom, cu OMCS fără colesteatom și cu otită medie acută (Callejo et al., 2000).

În toate loturile de pacienți nivelele serice ale TAC au fost semnificativ statistic mai scăzute comparativ cu lotul de indivizi sănătoși. Garca et al, în 2013 observă de asemenea o scăderea a TAC seric, identificând valori de $97,0 \pm 13,7$ mmolEq/l pe lotul cu pacienți și 433 ± 130 mmolEq/l la indivizii sănătoși. Comparativ pe loturile de pacienți cu OMCS la cei fără colesteatom TAC a fost de $96,0 \pm 12,5$ mmolEq/l, iar la cei cu colesteatom $98,8 \pm 15,9$ mmolEq/l (Garca et al., 2013), neexistând diferențe din punct de vedere statistic (Garca et al., 2013).

În studiul de față, analizând valorile obținute pentru IL-1 α , se poate observa faptul că în cazul pacienților cu colesteatom și OMCS s-au înregistrat valori semnificativ mai reduse comparativ cu cei cu recidivă. Barzilai et al. a măsurat concentrația de IL-1 din fluidul urechii medii și a arătat că nivelurile de IL-1 au fost semnificativ mai mari în cazurile cu otită medie acută cu o cultură pozitivă față de cazurile în care s-a obținut o cultură negativă. Nivelele de IL-1 au scăzut în zilele 4-5 de antibioterapie fără legătură cu eradicarea bacteriană (Barzilai et al., 1999).

IL-6 pare să joace un rol important în inflamația din patologia otitei medii. Concentrațiile crescute de de IL-1, IL-6 și TNF- α au fost corelate cu otita medie seroasă la copii (Yellon et al., 1995). Rezultate similare, cu nivele serice crescute ale IL-6 s-au obținut într-un studiu recent care arată că IL-6, metaloproteinaza-2 și metaloproteinaza-9 sunt în legătură cu gradul de distrucție de la nivelul urechii medii și cu severitatea bolii (Wu et al., 2019).

Nivele crescute ale IL-8, precum cele obținute în studiul de față, au fost identificate și în lichidul de la nivelul urechii medii în otitele seroase, înregistrându-se valori mai crescute la copii decât la adulți (Hotomi et al, 1999). Pe experimentele efectuate la cobai, TNF- α și IL-1 β au atins valorile maxime înaintea IL-8, fapt ce sugerează că aceasta este produsă de către celulele

inflamatorii acumulate prin influența TNF-a și IL-1 β (Sato et al., 1999; Juhn et al., 2008).

3.5. Concluzii

1. Stresul oxidativ, care se asociază cu o scădere a nivelelor antioxidantilor este implicat în patogeniza OMCS cu și fără colesteatom.
2. Studiul de față identifică nivele scăzute din punct de vedere statistic ale SOD, TAC și nivele crescute ale CAT și MDA în toate loturile de studiu (mai ales la pacienții cu colesteatom) comparativ cu lotul martor, compus din indivizi sănătoși, ceea ce confirmă intensitatea stresului oxidativ în condiții de boală.
2. Dintre markerii inflamatori analizați, IL-1 α și IL-6 au înregistrat valori semnificativ statistic mai crescute (cele mai mari la pacienții cu OMCS simplă) comparativ cu lotul martor. Corelația directă între valoarea serică a IL-6 și TAC la lotul pacienților cu colesteatom demonstrează relația directă dintre stresul oxidativ și procesul inflamator în această patologie.
3. Deși nivelele IL-8 serice au fost semnificativ statistic mai crescute comparativ cu martorul, corelațiile între IL-8 și markerii de stres oxidativ au variat în funcție de patologia otică.
4. Astfel, putem afirma că mediatorii inflamatori joacă un rol central în patogeniza OMCS și a colesteatomului menținând un răspuns inflamator sistemic și local. Acesta ar putea fi unul din motivele progresiei afecțiunii otice și a recidivei colesteatomului.

4. Studiul 2: evaluarea calității vieții pacienților cu otită medie cronică supurată folosind chestionarul COMQ-12

4.1. Introducere

OMCS asociază simptome cum ar fi otoreea, durerea locală, hipoacuzia, fenomene care pot duce la probleme de comunicare, împiedicând interacțiunea socială și având impact negativ asupra desfășurării vieții profesionale (Ralli et al., 2017).

4.2. Material și metodă

Versiunea în limba română a chestionarului COMQ-12 a fost obținută prin traducerea chestionarului original din limba engleză în limba română, cu acordul autorilor obținut în prealabil, de către trei traducători: un psiholog, un medic specialist ORL și un traducător bilingv. Ulterior s-a realizat traducere în sens invers pentru a asigura acuratețea. Diferențele dintre cele trei traduceri au fost discutate și ulterior rezolvate de către traducători. Psihologul a avut rolul

de a adapta conținutul întrebărilor chestionarului la ideile, obiceiurile și comportamentul social al societății noastre.

Chestionarul COMQ-12 a fost aplicat unui grup de control alcătuit din 40 de voluntari. Pentru validare, chestionarul a fost aplicat unui grup format dintr-un total de 40 de pacienți diagnosticați cu OMCS cu și fără colesteatom, internați în cadrul Clinicii de ORL a Spitalului Clinic de Recuperare din Iași. Chestionarul a fost aplicat într-o primă etapă preoperator și, ulterior la un interval de 6 luni postoperator.

4.3. Rezultate

Comparativ pe sexe (19,16 vs 17,22; $p=0,395$), grupe de vârstă (18,10 vs 18,32; $p=0,919$) sau medii de proveniență (18,24 vs 18,16; $p=0,970$), scorul mediu pentru simptome nu a înregistrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic (Tabel XVIII).

Tabel XVIII. Indicatori statistici descriptivi ai scorului de risc pentru simptome

Caracte- ristici	N	Medie	Devia ție Std.	Eroare Std.	Interval de încredere		Min	Max	P FANOV A test
					- 95%\ CI	+ 95%\ CI			
Total	40	18,20	6,68	1,06	16,06	20,34	4	28	
Sex									
Masculin	19	19,16	7,33	1,68	15,63	22,69	4	28	0,395
Feminin	21	17,33	6,09	1,33	14,56	20,10	7	26	
Grupa de vârstă									
< 40 ani	21	18,10	7,17	1,56	14,83	21,36	4	28	0,919
≥ 40 ani	19	18,32	6,29	1,44	15,28	21,35	7	27	
Mediul de proveniență									
Urban	21	18,24	6,62	1,45	15,22	21,25	7	28	0,970
Rural	19	18,16	6,92	1,59	14,82	21,49	4	28	
Studii									
Primare	3	11,33	3,21	1,86	3,35	19,32	9	15	0,050
Gimnazial	10	16,67	5,78	1,83	17,76	26,04	11	28	
Liceale	18	19,44	6,06	1,43	13,65	19,68	7	27	
Superioare	9	21,90	7,58	2,53	13,61	25,27	4	28	

Afectarea severă se remarcă mai frecvent la bărbați (53,3%; $p=0,439$), la vârste sub 40 ani (54,5%; $p=0,950$) și la pacienți proveniți din mediul urban (54,5%; $p=0,860$).

Comparativ pe sexe (11,95 vs 12,86; $p=0,328$), grupe de vârstă (12,42 vs 12,43; $p=0,994$) sau medii de proveniență (11,86 vs 13,05; $p=0,197$), scorul mediu pentru impactul asupra stilului de viață nu a înregistrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic.

Afectarea severă se remarcă mai frecvent la femei (64,2%; $p=0,182$), la vârste sub 40 ani (58,8%; $p=0,490$) și la pacienți proveniți din mediul rural (52,9%; $p=0,553$).

Prin trasarea curbei ROC s-a constatat faptul că sexul, vârsta și studiile nu sunt buni predictorii în determinismul demoralizării cauzate de problemele otice, dar mediul de proveniență are o probabilitate de 60% de a determina această manifestare (AUC=0,600; IC95: 0,417-0,783).

Scorurile de risc generate de simptome ($p=0,026$) sau impact asupra stilului de viață ($p=0,001$) s-au corelat semnificativ cu starea de demoralizare cauzată de problemele otologice. Pacienții care au avut un punctaj ridicat la întrebarea 12 referitoare la impactul general, au avut cel mai crescut scor de risc pentru simptome sau impact asupra stilului de viață.

La pacienții cu OMCS, valorile cut-off a scorului de risc în funcție de specificitate și sensibilitate, pentru simptome (AUC=0,872; IC95: 0,724-1,050), cu o sensibilitate de 91,7% și o specificitate de 87,2% a fost 10, iar pentru impact (AUC=0,671; IC95: 0,508-0,835), cu o sensibilitate de 75% și o specificitate de 59% a fost 12,50.

Scorul global COMQ-12, se dovedește a fi un bun predictor în determinismul OMCS (AUC=0,853; IC95%: 0,718-0,988).

4.4. Discuții

Studiul de față realizează validarea chestionarului COMQ-12 în limba română și evaluează calitatea vieții la pacienții cu OMCS cu vârsta peste 18 ani, conform studiului inițial realizat de Phillips în 2014 (Phillips et al., 2014), fiind primul chestionar din România care abordează acest aspect.

Calculând coeficientul Alpha Cronbach s-a obținut o valoare de 0,788, coeficient considerat satisfăcător la o valoare mai mare de 0,7, ceea ce demonstrează o bună consistență internă a chestionarului (Tavakol et Dennick, 2011). În cazul chestionarului dezvoltat inițial de Phillips consistența internă a fost de 0,889 (Phillips et al., 2014).

Per ansamblu, 47,5% dintre cei intervievați au prezentat o afectare moderată a calității vieții și 30% severă. Analizând apariția simptomelor locale în funcție de sex, grupe de vârstă și mediul de proveniență, valoarea scorului mediu pentru simptome nu a înregistrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic, ceea ce sugerează faptul că simptomatologia locală este percepută de pacienți în mod asemănător. Se evaluează astfel una din cele patru dimensiuni ale calității vieții legate de sănătate și anume, sănătatea fizică ce cuprinde percepție somatică și impactul simptomelor bolii.

Impactul asupra activităților cotidiene prezintă un nivel ridicat, 50% dintre cei intervievați declarând perturbarea desfășurării preocupărilor zilnice cel puțin o dată pe lună. Un procent de 2,5% din lotul studiat prezintă o afectare aproape zilnică a activităților cotidiene și 22,5% cel puțin o dată pe săptămână. Astfel, afecțiunea otică prezintă un factor care influențează negativ calitatea vieții individului. Împiedicarea desfășurării rutinei zilnice duce la o descreștere a capacității de autoîngrijire.

Centralizând datele obținute prin aplicarea acestui chestionar putem afirma că aspectele demografice nu afectează în mod semnificativ statistic deteriorarea stării de bine cauzată de afecțiunea otică. Mediul de proveniență este implicat în determinismul demoralizării cauzat de 60% din problemele otice. Acest lucru este asociat cu resursele economice, nivelul educațional și accesul la serviciile de sănătate. Există studii care demonstrează asocierea dintre starea socio-economică și sănătatea fizică și psihică. Scorurile de risc generate de unele simptome sau de un anumit stil de viață cresc odată cu degradarea stării mintale (Alvarez-Galvez et al., 2013).

4.5.Concluzii

1. Versiunea în limba română a chestionarului COMQ-12 reprezintă primul instrument valid cu care se poate realiza o evaluare a calității vieții la pacienții cu OMCS.
2. Acest chestionar este construit pentru a obține informații despre simptomele cele mai importante pentru pacient și modul în care acestea îl influențează, permițând clinicianului să aleagă o strategie de management adecvată, care să fie în concordanță cu așteptările și necesitățile pacientului.
3. Analizând valorile obținute în urma aplicării lui, se poate observa un impact negativ a afecțiunii otice, indiferent de tipul acesteia asupra diferitelor aspecte ale vieții, care odată cu intervenția chirurgicală se îmbunătățesc.
4. Nu au fost identificate dificultăți majore în traducerea sau aplicarea chestionarului. Uneori a fost necesară asistența personalului medical pentru

a răspunde la chestionar, pacienții întâmpinând uneori dificultăți în înțelegerea întrebărilor.

Studiul 3: evaluarea calității vieții pacienților cu otită medie cronică supurată folosind chestionarul COMOT-15

5.1. Introducere

Chestionarul COMOT-15 a fost dezvoltat în anul 2009 de Baumann și evaluează calitatea vieții pacienților cu OMCS (Baumann et al, 2009). Până în prezent acesta a fost tradus și validat în limbile indiana Kannada și nepaleză (Phrabu et al., 2018; Shrestha et al., 2017), fiind utilizat predominant pentru compararea efectelor pre și postoperatorii ale diferitelor tehnici chirurgicale (Shrestha et al., 2017; Baumann et al., 2011). Spre deosebire de COMQ-12, COMOT-15 evaluează în detaliu impactul deficitului auditiv asupra calității vieții pacientului cu OMCS cu și fără colesteatom.

5.2. Material și metodă

Versiunea în limba română a chestionarului COMOT-15 fost obținută prin traducerea, cu acordul autorului, a chestionarului original din limba germană în limba română de către trei traducători diferiți: un psiholog, un specialist ORL și un traducător bilingv, urmată de o traducere în sens invers pentru a asigura acuratețea. Diferențele dintre traduceri au fost discutate și rezolvate de către traducători. Psihologul a adaptat conținutul întrebărilor la ideile, obiceiurile și comportamentul social al societății noastre.

Chestionarul COMOT-15 a fost aplicat unui grup de control alcătuit din 50 de voluntari. Pentru validare, chestionarul a fost aplicat unui grup format dintr-un total de 50 de pacienți diagnosticați cu OMCS cu și fără colesteatom, internați în cadrul Clinicii de ORL a Spitalului Clinic de Recuperare din Iași. Chestionarul a fost aplicat într-o primă etapă preoperator și ulterior la un interval de 6 luni postoperator.

Rezultatele au fost centralizate într-o bază de date SPSS varianta 18.0 și prelucrate cu funcțiile statistice specifice, la un prag de semnificație de 95%.

5.3. Rezultate

În funcție de caracteristicile epidemiologice, tipul de afectare a înregistrat următoarele particularități

- colesteatomul a fost mai frecvent întâlnit la sexul feminin (61,8%), iar OMCS la sexul masculin (56,3%), însă diferențele procentuale nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p=0,232$);
- colesteatomul a fost ușor mai frecvent întâlnit la grupa de vârstă peste 40 ani (52,9%), iar OMCS a fost întâlnit la ambele grupe de vârstă (50%) ($p=0,846$);
- OMCS a fost mai frecvent întâlnit la pacienții proveniți din mediul urban (62,5%), în timp ce colesteatomul a fost întâlnit în ambele medii de proveniență (50%) ($p=0,406$).

Preoperator toți pacienții au efectuat audiogramă tonală. Conducerea aeriană la pacienții cu OMC colestetomatoasă măsurată pe frecvența de de 0,5 KHz a variat de la 25dB la 120dB, înregistrând un nivel mediu de $54,20 \pm 20,21$ dB. Pe frecvența de 1 KHz valoarea medie a fost de 56,90 dB, la 2 KHz media a fost de 52,80 dB iar la 4 KHz valoarea a fost cea mai mare de 62 KHz. Valorile medii apropiate de valorile mediane și rezultatul testului $Skewness < 2$, indiferent de frecvența la care s-au făcut determinările, sugerează că seriile de valori ale conducerii osoase la pacienții cu OMCS colesteatomaroasă au fost omogene. Nivelul mediu al conducerii osoase a crescut semnificativ odată cu creșterea frecvenței de la 0,5 KHz la 4 KHz ($18,20$ vs $26,60$; $p=0,001$). Ulterior s-a calculat diferența dintre conducerea aeriană și cea osoasă (AB gap). AB gap calculată la o frecvență de 0,5 KHz a variat amplu (36,74%) de la 10 la 60, înregistrând un nivel mediu de $36,0 \pm 11,69$ KHz.

Aplicarea Reability Statistics pe cazuistica lotului martor, pentru validarea întrebărilor din chestionar a evidențiat un coeficient Cronbach's Alpha = 0,972, deci chestionarul aplicat are o consistență bună.

Pentru itemii 1-15 s-a calculat un scor, care poate varia de la 0 (starea de bine) la 75 (starea de rău). Pe cazuistica studiată scorul total la pacienții cu colesteatom a variat de la 21 la 62, înregistrând un nivel mediu de $44,88 \pm 11,03$, ceea ce evidențiază faptul că, problemele otice afectează moderat starea de bine, aspect comparativ cu lotul OMCS ($44,88$ vs $44,69$; Bonferroni post-hoc $p=0,999$). Ambele scoruri medii au fost semnificativ mai crescute comparativ cu nivelul mediu înregistrat la lotul martor ($44,88$; $44,69$ vs $3,86$; $p=0,001$). Comparativ pe sexe ($46,09$ vs $42,61$; $p=0,289$), grupe de vârstă ($45,96$ vs $42,46$; $p=0,284$) sau medii de proveniență ($44,70$ vs $43,48$; $p=0,710$), scorul mediu pentru probleme datorate auzului nu a înregistrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Corelat cu nivelul educațional, s-au remarcat diferențe semnificative ale scorului de risc mediu, cea mai mică valoare înregistrându-se la pacienții cu studii primare, iar cea mai mare valoare medie la cei cu studii

gimnaziale. Afectarea severă se remarcă mai frecvent la femei (54,2%; $p=0,836$), la vârste sub 40 ani (54,2%; $p=0,740$) și la pacienții proveniți din mediul urban (54,2%; $p=0,943$).

Analiza multivariată a evidențiat faptul că riscul a fost determinat de vârsta mai înaintată coroborată cu valori mai scăzute ale conducerii aeriene și conducerii osoase determinate la 0,5 și 2 KHz.

5.4. Discuții

Chestionarul COMOT-15, care a stat la baza dezvoltării chestionarului COMQ-12 larg răspândit, fiind tradus și validat în mai multe limbi, abordează pe larg impactul deficitului auditiv asupra pacientului cu OMCS, realizând o evaluare subiectivă a simptomelor locale și generale.

Simptomele locale afectează viața socială, ducând la o predispoziție de deficit de integrare, izolare urmată de o scădere a încrederii în sine. Chestionarul COMOT-15 pune accent pe severitatea simptomelor locale determinate de OMCS. Lucidi et al. folosește acest chestionar specific pentru a evalua calitatea vieții la 12 luni postoperator, la pacienții cu colesteatom, în cazul folosirii diferitelor tehnici chirurgicale, tehnica închisă vs tehnica deschisă datorită analizei detaliate a simptomelor locale și a modalității facile de aplicare (Lucidi et al, 2019).

Calculând scorul total pentru toate întrebările din chestionar s-au obținut pentru pacienții cu colesteatom valori de la 21 la 62 de puncte (din maximum posibil de 75), cu o medie de $44,88 \pm 11,03$, ceea ce evidențiază faptul că, problemele otice afectează moderat starea de bine, aspect comparativ cu lotul OMCS la care s-a obținut o medie de $44,69 \pm 12,58$. Ambele scoruri medii au fost semnificativ mai crescute comparativ cu nivelul mediu înregistrat la lotul martor, care avea o valoare medie de $3,86 \pm 6,9$. Phrabu a obținut în studiul său o valoare medie de $23,8 \pm 6,17$ (Phrabu et al, 2018), în timp ce în studiul realizat de Baumann, valoarea medie a fost de $46,4 \pm 18,8$ (Baumann et al., 2011), asemănătoare studiului de față.

Postoperator, la 6 luni, scorul total mediu a fost de $27,2 \pm 10,2$, din care simptomele locale otice au o valoare medie de $6,5 \pm 4,7$, funcția auditivă $7,4 \pm 3,7$, sănătatea mintală $8,6 \pm 3,9$. Valoarea medie obținută a fost similară cu cea obținută de Baumann, respectiv $38,4 \pm 20,5$. Scorurile pe subscale au avut însă valori mai mici fiind de $27,7 \pm 18,0$, $56,0 \pm 30,4$ și $40,1 \pm 28,6$ (Baumann et al., 2011).

5.5. Concluzii

1. Versiunea în limba română a chestionarului COMOT-15 reprezintă un instrument valid cu care se poate realiza o evaluare a calității vieții la pacienții cu OMCS, punând accentul asupra funcției auditive. Chestionarul poate fi folosit pentru a monitoriza evoluția postoperatorie în diferite tehnici chirurgicale, precum tehnica închisă/ tehnica deschisă, timpanoplastii. Corelarea rezultatelor obținute cu evaluarea obiectivă prin audiometrie conduce la o mai bună monitorizare a pacienților și la o îmbunătățire a actului medical.
2. Versiunea în limba română a chestionarului prezintă o bună consistență internă, putând fi folosit ca instrument de măsurare a calității vieții.
3. Aproximativ 50% dintre pacienții cu OMCS cu colesteatom prezintă un scor de risc sever, cu un nivel scăzut al calității vieții.
4. Caracteristicile demografice nu influențează semnificativ deteriorarea stării de bine determinată de problemele otice.

7. Elemente de originalitate

Pentru stabilirea rolului stresului oxidativ și a markerilor proinflamatori în fiziopatologia colesteatomului, valorile obținute în lotul de pacienți cu OMCS colesteatomatoasă, obiectul studiului de față, au fost analizate în comparație cu OMCS fără colesteatom, cu recidiva de colesteatom și cu un lot de persoane fără afectare otică. Stabilirea unor corelații între tipul de patologie otică, nivelul citokinelor proinflamatorii și producerea speciilor reactive de oxigen și sistemul antioxidant, nu a fost realizată până în momentul de față. Un răspuns excesiv al organismului la agresiunea factorilor ar putea determina progresia bolii, dar și un răspuns inflamator susținut care inhibă recuperarea țesutului sănătos, cauzând modificări patologice.

Studiul de față este primul din România care validează două chestionare de calitate a vieții la pacienții cu otită medie cronică supurată. Se realizează de asemenea o analiză a impactului afecțiunii asupra activităților cotidiane, a integrării sociale, a gradului de adresabilitate la serviciile medicale precum și impactul general asupra calității vieții.

8. Perspective de viitor

Dovedirea implicării în fiziopatologia OMCS colesteatomatoase și a recidivei de colesteatom a stresului oxidativ și a citokinelor IL-1 α , IL-6, IL-10 permite dezvoltarea unor terapii complementare în OMCS cu și fără colesteatom și a unor tratamente care ar putea preveni/ încetini recidiva de

colesteatom. Acest deziderat ar putea fi realizat prin administrarea de molecule antioxidante local și/sau general. Identificarea nivelelor serice ale CAT și MDA preoperator ar putea stabili gradul de afectare otică. Pentru aceasta sunt necesare studii în care să se poată urmări în diferite momente variația serică a enzimelor antioxidante și oxidante. De asemenea se poate cerceta implicarea vitaminelor (vitamina A, vitamina C și vitamina E) a căror eficacitate a fost dovedită atât în diminuarea stresului oxidative cât și în reducerea ratei de decedare sau de progresie a OMCS cu și fără colesteatom.

Dezvoltarea unor instrumente de evaluare a calității vieții la pacienții cu OMCS cu și fără colesteatom permite personalizarea protocoalelor de tratament și permite analiza impactului din punct de vedere emoțional, social și fizic a acestei patologii asupra individului.

Listă articole publicate

Șerban R, Bădescu C, Palade DO, et al. The TAC and MDA values in patients with chronic suppurative otitis media. *Rev Chim-Bucharest* 2019; 70 (4): 1377-1380.

Șerban R, Bădescu C, Filip A, et al. The CAT and SOD activities in patients in patients with chronic suppurative otitis media. *Farmacia* 2018; 66 (6): 984-988.

Butnaru C, **Șerban R**, Mârțu C, et al. In: Otitis media complications. Eds Berteșteanu SVG, Grigore R. *Proceeding of National ENT Head and Neck Surgery Conference*, 6-9 June 2018 Arad, Romania 2018; 102-106.

Șerban R, Butnaru C, Cobzeanu B, et al. In: Middle ear biofilm and its significance for cochlear implantation- minireview. Eds Berteșteanu SVG, Grigore R. *Proceeding of National ENT Head and Neck Surgery Conference*, 6-9 June 2018 Arad, Romania, 2018; 479-482.

Șerban R, Butnaru C, Ștefănescu H, et al. In: Complications of otomastoiditis in children. Eds Berteșteanu SVG, Grigore R. *Proceeding of National ENT Head and Neck Surgery Conference*, 17-20 May 2017 Sibiu, Romania, 2017; 312-316.

Bibliografie selectivă

Aktan B, Taysi S, Gumustekin K, et al. Evaluation of oxidative stress in erythrocytes of guinea pigs with experimental otitis media and effusion. *Ann Clin Lab Sci* 2003; 33(2): 232-6.

Alvarez-Galvez J, Rodero-Cosano ML, Motrico E et al. The Impact of Socio-Economic Status on Self-Rated Health: Study of 29 Countries Using European Social Surveys (2002–2008). *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 747-761.

Baumann I, Gerendas B, Plinkert PK, et al. General and disease-specific quality of life in patients with chronic suppurative otitis media--a prospective study. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9:48.

Callejo F, Ferrero J et al. Lipoperoxidation in otorrhea of the middle ear as a marker of infection Clinical application. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51: 478-81.

Garça MF, Aslan M, Tuna B, et al. Serum Myeloperoxidase Activity, Total Antioxidant Capacity and Nitric Oxide Levels in Patients with Chronic Otitis Media. *J Membrane Biol* 2013; 246: 519–524.

Garça MF, Turan M, Avşar B, et al. The evaluation of oxidative stress in the serum and tissue specimens of patients with chronic otitis media. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2015; 8(2): 97–101.

Hotomi M, Samukawa T, Yamanaka N. Interleukin-8 in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 1994 Jul; 114(4): 406–409.

Juhn SK, Jung MK, Hoffman MD, et al. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of otitis media and sequelae. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008; 1(3): 117–138.

Lucidi D, De Corso E, Paludetti G et al. Quality of life and functional results in canal wall down vs canal wall up mastoidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2019; 39(1): 53–60.

Phillips JS, Haggard M, Yung M. A new health-related quality of life measure for active chronic otitis media (COMQ-12): development and initial validation. *Otol Neurotol* 2014; 35(3): 454-8.

Prabhu P, Chandrashekar A, Jose A, et al. Development and Administration of Chronic Suppurative Otitis Media Questionnaire-12 (COMQ-12) and Chronic Otitis Media Outcome Test-15 (COMOT-15) in Kannada. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2018; 22(2): 108–112.

Sagiroglu S, Ates S, Tolun FI, et al. Evaluation of oxidative stress and antioxidants effect on turning process acute otitis media to chronic otitis media with effusion. *Niger J Clin Pract* 2019; 22: 375-9.

Sato K, Liebeler CL, Quartey MK et al. Middle ear fluid cytokine and inflammatory cell kinetics in the chinchilla otitis media model. *Infect Immun* 1999 Apr; 67(4): 1943–1946.

Tavakol M, Dennick R. Making sense of cronbach's alpha. *Int J Med Educ* 2011; 2: 53–5.

Yariktas M, Doner F et al. The role of free oxygen radicals on the development of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68(7): 889-94.

Yilmaz T, Kocan EG, Besler HT et al. The role of oxidants and antioxidants in otitis media with effusion in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 131(6): 797–803.

