

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-BR, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Epidemiološke karakteristike gripa i određivanje epidemijskih pragova za grip metodom epidemijskih promena u Crnoj Gori“

kandidata dr Božidarke Rakočević, zaposlene u Institutu za javno zdravlje Crne Gore u Podgorici. Mentor je Prof. dr Anita Grgurević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Sandra Šipetic Grujičić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Dragan Delić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Radovan Čekanac, profesor Medicinskog fakulteta VMA

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 Božidarke Rakočević napisana je na ukupno 98 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 43 grafikona, 12 tabela i jedna slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su date epidemiološke karakteristike (rezervoar, inkubacija, period zaraznosti, putevi prenošenja, izlazna i ulazna mesta infekcije, osetljivost čoveka), istorijat, etiologija, patogeneza i imunost, klinička slika, laboratorijska dijagnostika i terapija gripa. Prevencijom obuhvaćene su opšte i specifične mere prevencije gripa. Poseban akcenat stavljen je na nadzor nad gripom u svetu, uključujući i izveštavanje prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO). Takođe je prikazan detaljan osvrt na određivanje epidemijskih pragova koji će

detektovati početak i kraj epidemije gripa, kao i primenu MEM metoda (*Moving Epidemic Method*) koji je implementiran od strane SZO i Evropskog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC). Visoka senzitivnost i specifičnost praga u otkrivanju početka epidemije MEM-om je uočena u većini zemalja uprkos njihovim različitim sistemima nadzora i kvalitetu podataka što podržava njegovu primenu.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ciljevi istraživanja su bili: da se odredi učestalost prijavljenih akutnih respiratornih infekcija, bolesti koje liče na grip, kao i obuhvata imunizacijom protiv gripa u periodu 2010-2017. godine u Crnoj Gori u odnosu na uzrasne grupe i regione države; da se analizira povezanost između meteoroloških faktora i obolevanja od bolesti koja liči na grip; da se odrede epidemijski pragovi i nivoi inteziteta aktivnosti gripa primenom metode epidemijskih promena (MEM-a) za sezonu 2016-2017; da se analiziraju epidemiološke i kliničke karakteristike SARI slučajeva tokom tri sezone (2014-2015, 2015-2016, 2016-2017); i da se uporede demografske i kliničke karakteristike i ishodi SARI slučajeva pozitivnih na grip u odnosu na SARI slučajeve negativne na grip.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da su za istraživanje korišćene deskriptivna i studiji preseka. U okviru deskriptivne studije analizirano je kretanje učestalosti prijavljenih akutnih respiratornih infekcija, bolesti koja liči na grip u odnosu na uzrast i regione Crne Gore, kao i obuhvat imunizacijom u posmatranom periodu. Studijom preseka analizirana je povezanost obolevanja od bolesti koja liči na grip i meteoroloških faktora, kao i epidemiološke i kliničke karakteristike SARI slučajeva tokom tri sezone (2014-2015, 2015-2016, 2016-2017) i izvršeno je poređenje demografskih, kliničkih karakteristika i ishoda SARI slučajeva pozitivnih na grip u odnosu na SARI slučajeve koji su bili negativni na grip. Detaljno je opisan sistem nadzora nad gripom u Crnoj Gori, sa opisom nadzora nad bolesti koja liči na grip, akutnim respiratornim infekcijama i teškim akutnim respiratornim infekcijama. Navedene su definicije slučaja za ova tri entiteta. Korišćeni su meteorološki podaci vezani za prosečne mesečne dnevne temperature, prosečne mesečne količine padavina, prosečno mesečno globalno sunčevo zračenje i srednju mesečnu relativnu vlažnost vazduha u %, na mernim mestima po gradovima i mesecima, u toku godine za severni (planinski), centralni i južni (primorski) deo Crne Gore, a preuzeti su bili iz Zavoda za hidrometeorologiju i seizmologiju Crne Gore. Primenom MEM metoda izračunati su pragovi za epidemijsko javljanje bolesti korišćenjem preepidemijske i postepidemijske vrednosti stopa incidencije predhodnih sezona. Potom su izračunati pragovi za različite nivoe inteziteta aktivnosti gripa na osnovu odgovarajućeg algoritma MEM modela. U cilju procene kvaliteta podataka

populacionog nadzora upoređeni su dobijeni epidemijski pragovi i njihova validnost. U cilju ocenjivanja kvaliteta metode, stope ciljne sezone, unutra i van epidemijskog perioda određivane su MEM metodom i poredjene su sa pragovima izračunatim koristeći sve prethodne podatke, izuzev ciljne sezone. Da bi se odredila validnost epidemijskog praga, korišćene su senzitivnost i specifičnost. Pored toga određene su pozitivna i negativna prediktivna vrednost. U statističkoj obradi podataka od deskriptivnih statističkih metoda koristile su se mere centralne tendencije (medijana, aritmetička sredina) i distribucija frekvencija, opšte i uzrasno specifične stope, χ^2 (chi square) test, Mann-Whitney test, Fisherov test, regresioni model vremenske serije broja ILI slučajeva. Variable koje su identifikovane kao statistički značajne korišćenjem univarijantne logističke regresione analize ($p < 0,1$) su uključene u dva modela multiple logističke regresione analiza sa influenza-pozitivnim SARI slučajevima kao zavisnom varijablom, dok su prethodno postojeće karakteristike pacijenata i njihove kliničke karakteristike predstavljene kao nezavisne varijable u prvom i drugom modelu. Statističke analize su izvedene primenom statističkog paketa SPSS i R statističkog softvera (uključujući paket „MEM“).

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 137 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U posmatranom periodu 2010-2016. godine najveći broj vakcinisanih je registrovan 2010. godine i iznosio je 2,8% ukupnog broja stanovnika. Najveći procenat vakcinisanih zdravstvenih radnika u Crnoj Gori je zabeležen 2011. godine, kada je bilo vakcinisano 8,3% svih zdravstvenih radnika.

Veća učestalost ILI slučajeva je statistički značajno povezana sa nižom temperaturom ($p < 0,001$) i nižom relativnom vlažnošću vazduha ($p < 0,001$).

Istorijska ILI vremenska serija korišćena u ovom istraživanju pokazala je da je najveća aktivnost zabeležena u sezoni 2016-2017, a najniža u sezoni 2015-2016. U sezoni 2014-2015. godine epidemijski prag je bio najniži (10,83), dok su se u drugim sezonama kretali u rasponu

od 18,01 do 18,87. Nivo intenziteta praga je bio nizak u sezonama 2015-2016 i 2012-2013, veoma visok u 2014-2015 i 2016-2017, a umeren u ostalim sezonama. Pre-epidemijski prag na 100.000 stanovnika za ILI izračunat za ciljnu sezonu 2016-2017 iznosio je 19,23 dok je postepidemijski prag na 100.000 stanovnika bio 17,87. U posmatranoj sezoni 2016-2017, primenom MEM-a, identifikovan je epidemijski period od 7 nedelja. Upotrebom MEM-a, kao upozoravajuća tj. alert nedelja (prva nedelja u sezoni 2016-2017. sa stopom incidencije iznad pre-epidemijskog praga) je označena 49-a kalendarska nedelja. Nisu nađena lažna upozorenja. Intenzitet epidemije u Crnoj Gori u sezoni 2016-2017. je bio veoma visok, sa pikom aktivnosti iznad visokog epidemijskog praga (90% CI) istorijskog epidemijskog nivoa. Procedura unakrsne provere pokazala je odličnu prikladnost modela. Senzitivnost epidemijskog praga za 2016/2017 bila je 96%, specifičnost je 99%, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) su 99% i 98% respektivno.

Tokom tri sezone, prijavljeno je 90 SARI slučajeva u skladu sa definicijom slučaja. Svi SARI slučajevi su testirani na grip sa Real-Time RT-PCR-om. Od 90 SARI slučajeva, 64 (71%) su bili pozitivni na grip. Samo 3 pacijenta su bila vakcinisana protiv gripa, a nijedan od SARI slučajeva nije bio vakcinisan sa pneumokoknom vakcinom. Najčešći klinički simptomi ili znaci bili su kašalj (94%), zatim temperatura ≥ 38 (86%) i otežano disanje (84%). Među SARI slučajevima virusna pneumonija je dijagnostikovana kod 13 pacijenata, a bakterijska pneumonija kod 19 pacijenata. 84 (93%) pacijenata je primljeno u jedinicu intenzivne nege (JIN), a 40 (44%) je zahtevalo mehaničku ventilaciju. Srednje vreme od početka simptoma do posete zdravstvenoj službi bilo je 3 dana, dok je srednja vrednost trajanja od početka simptoma do hospitalizacije bila 4 dana. Srednji broj dana od pojave bolesti do datuma laboratorijske potvrde slučaja iznosi 4,5 dana (opseg 1-16). Fatalni ishod prijavljen je kod 25 (28%) slučajeva. Od 64 pozitivnih slučajeva, 24 osobe (37,5%) su imale AH3N2 infekciju, kod 21 osobe (32,8%) je potvrđena AH1N1pdm09 infekcija, 3 lica (4,7%) je imalo nesuptipiziranu A infekciju, a 13 osoba (20,3%) je imalo B infekciju (Yamagata), dok su 3 osobe (4,68%) imale A i B infekciju (1 osoba je imala nesuptipiziranu A infekciju, a dva lica su imala AH1N1pdm09). Među SARI slučajevima pozitivnih na grip, registrovano je 18 smrtnih slučajeva, a većina njih (10) prijavljena je u sezoni 2015-2016. AH1N1pdm09 povezan je sa većim prijavljenim brojem fatalnih slučajeva 8 (44%), a sledi AH3N2 kod 7 (39%) slučajeva.

Prosečna starost slučajeva koji su bili pozitivni na influencu (58) bila je niža u odnosu na slučajeve koji su bili negativni na influencu (64), ali posmatrana razlika nije bila statistički

značajna ($p = 0,091$). Većina slučajeva pozitivnih na grip (56%) su bili u starosnoj grupi od 30-65 godina, dok su najugroženiji slučajevi (50%) bili u starosnoj grupi ≥ 65 . Nije bilo razlike između posmatranih grupa prema polu ($p = 0,425$). SARI slučajevi koji su bili pozitivni na influencu češće su imali kardiovaskularne bolesti (36% u odnosu na 12%, $p = 0,021$), bili su imunokompromitovani (16% vs. 0%, $p = 0,057$), i imali su dve ili više hroničnih bolesti (57% vs. 30%, $p = 0,042$). SARI pacijenti sa potvrđenim gripom imali su veću verovatnoću da razviju virusnu pneumoniju ($p = 0,017$), a manju verovatnoću da im se razvije bakterijska pneumoniju u odnosu na SARI slučajeve negativne na influencu ($p = 0,010$). Antivirusna terapija je bila češća primenjena kod SARI slučajeva pozitivnih na influencu, nego kod SARI negativnih slučajeva ($p < 0,001$). Antibiotička terapija je primljena u visokim procentima (89%) u obe posmatrane grupe. Nije nađena statistički značajna razlika u fatalnim ishodima između SARI slučajeva koji su bili pozitivni i SARI slučajeva negativnih na grip.

Karakteristike pacijenata koje su nezavisno bile povezane sa SARI su bile: mlađi uzrast, prisustvo kardiovaskularne bolesti i imunokompromitovana stanja. Među kliničkim karakteristikama, virusna pneumonija je bila povezana sa influenza pozitivnim SARI slučajevima, dok je sekundarna bakterijska pneumonija bila povezana sa influenza negativnim SARI slučajevima.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U posmatranom periodu od 2010-2017. godine u Crnoj Gori je svake godine registrovano epidemijsko javljanje ILI. Deo istraživanja koje se odnosi na povezanost između meteoroloških parametara i obolevanja od gripa u Crnoj Gori predstavlja prvo takvo istraživanje u Crnoj Gori. U Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama već su rađene studije o povezanosti obolevanja od gripa i meteoroloških faktora (Shaman i sar., 2010; Van Noort i sar., 2012; Jaakkola i sar., 2014; Soebiyanto i sar., 2015; Gomez-Barroso i sar., 2017). U periodu od decembra do marta u Crnoj Gori beleži se najveća učestalost obolevanja od ILI. Kao i u nalazima studija koje su do sada sprovedene prema dostupnoj literaturi i u Crnoj Gori je potvrđen sezonski karakter obolevanja od gripa, sa vrhovima obolevanja u zimskim mesecima u zemljama Severne hemisfere (Lofgren i sar., 2007), dok su karakteristike obolevanja od gripa u tropskim i subtropskim oblastima raznolike (Lowen i Steel, 2014).

Postoji statistički značajan pozitivan trend broja ILI slučajeva u posmatranom periodu ($p=0,038$). Veća učestalost ILI slučajeva je statistički značajno povezana sa nižom temperaturom ($p < 0,001$) i nižom relativnom vlažnošću vazduha ($p < 0,001$). Postoje dosledni

dokazi da niže temperature u zimskom periodu povećavaju respiratorni morbiditet i mortalitet (Mäkinen i sar., 2009). Naši rezultati se slažu sa prethodnim istraživanjima sprovedenim u laboratorijama koja su pokazala da niska temperatura povećava vreme preživljavanja i ubrzava prenos virusa gripa (Lowen i sar., 2007; Tsuchihashi i sar. 2011).

Ovo je prvo istraživanje u kome je određen epidemijski prag za sezonu gripa u Crnoj Gori. Do sada nije bilo moguće odrediti epidemijske pragove zbog nedostatka adekvatnih istorijskih podataka za analizu. Za period od 7 sezona gripa korišćen je MEM metod u cilju izračunavanja epidemijskog praga u Crnoj Gori koristeći ILI stope dobijene kroz populacioni nadzor nad obolenjima sličnim gripu ILI u periodu od 2010-2011. do 2015-2016. Smatra se da je procenat pokrivenosti populacije oko 95%. Na osnovu istorijskih podataka, pre-epidemijski prag za Crnu Goru za posmatranu 2016-2017. sezonu je iznosio 19,23 na 100.000 stanovnika. Niže vrednosti preepidemijskih pragova (konsultacija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti na 100.000 stanovnika) za sezonu 2016-2017. su registrovane u Velsu (10,3) i Engleskoj (14,3), dok su nešto više vrednosti registrovane u Škotskoj (36,1), Severnoj Irskoj (47,9) i Španiji (55,6) (Public Health England, 2017; Instituto de Salud Carlos III, 2017).

Epidemijski period je trajao 7 nedelja. U literaturi su zabeležena trajanja epidemijskih perioda od 6-25 nedelja (Hashimoto i sar., 2000; Vega i sar., 2004; Tay i sar., 2013; Lucero i sar., 2016). Prema podacima iz literature dužina trajanja sezone gripa u Evropi iznosi od 12 do 19 nedelja (Paget i sar., 2007). Suočavanje sa svakom sezonskom epidemijom gripa označava godišnji organizacijski izazov za zdravstvene sisteme. Pravovremena informacija o početku epidemije je bitna i zbog optimalne organizacije ljudskih resursa, kao i za obezbeđivanje dovoljnih količina lekova (Michiels i sar., 2017).

Ovo istraživanje takođe predstavlja i prvu studiju analize obolevanja od teških akutnih respiratornih infekcija (SARI) od influence u Crnoj Gori. Proporcija influence pozitivnih slučajeva SARI je 71%. Druga istraživanja pokazuju da se proporcija kreće od 9 % do 32,1% (Radin i sar., 2012; Al-Abdallat i sar., 2016; Zheng i sar., 2016; Nguyen i sar., 2017). Kod obolelih osoba u posmatranom periodu dominirali su AH3 i AH1pdm09 tipovi virusa influence, kao što je i nađeno u istraživanjima u Južnoj Africi i Španiji (Tempia i sar., 2017; Oliva i sar., 2018). Za broj dana od početka bolesti do hospitalizacije medijana je iznosila 4 dana. U SAD je takođe iznosila 4 dana, dok je u Omanu je iznosila 3 dana, u Kini 2 dana (Al-Awaidy i sar., 2015; Huai i sar., 2017; Barnes i sar., 2018). Kod 79% pacijenata je nađeno

neko hronično oboljenje. U istraživanju rađenom u Sjedinjenim Američkim Državama je nađeno takođe 80%, dok je u drugim istraživanjima taj procenat bio niži i kretao se od 27% u Egiptu i Kini, 36% u Omanu (Al-Awaidy i sar., 2015; Peng i sar., 2015; Kandeel i sar., 2016; Barnes i sar., 2018). Pacijenti sa hroničnim bolestima su pod velikim rizikom za komplikacije gripa, bez obzira na starost, dok su pacijenti starije dobi sa višestrukim komorbiditetima posebno osetljivi (Rothberg i Haessler, 2010). Prisustvo komorbiditeta takođe povećava i rizik od smrti izazvane virusom gripa (Peng i sar., 2015).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Bozidarka Rakocevic, Anita Grgurevic, Goran Trajkovic, Vedrana Pavlovic, Sandra Sipetic Grujicic, Danijela Vujosevic, Sanja Medenica, Zoran Vratnica, Olivera Bojovic, and Boban Mugosa **Severe acute respiratory infection (SARI) surveillance in Montenegro, 2014–2017.** *Current Medical Research and Opinion.* 2018. 15:1-5. doi: 10.1080/03007995.2018

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Epidemiološke karakteristike gripa i određivanje epidemijskih pragova za grip metodom epidemijskih promena u Crnoj Gori“ dr Božidarke Rakočević, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju određivanja epidemijskih pragova. Kako su već rađena istraživanja za 19 od 28 zemalja Evropske unije, rezultati ovog istraživanja biće doprinos već rađenim analizama i od pomoći u daljem razvoju MEM metoda i utvrđivanju njegove validnosti. Rezultati ovog istraživanja pružiće doprinos već rađenim analizama ovog metoda i doprineće u daljem razvoju MEM metoda i utvrđivanju njegove validnosti. Sprovedeno istraživanje uključuje Crnu Goru u sistem nadzora gripa u Evropi i doprineće boljoj i kvalitetnijoj perspektivi praćenja i kontrole širenja epidemija gripa na teritoriji cele Evrope. Ovo je prvo istraživanje o gripu u kome su određeni epidemijski pragovi, posmatrana korelacija meteoroloških parametara i obolevanja od gripa, kao i urađena analiza obolevanja od teških akutnih respiratornih infekcija (SARI) od influence u Crnoj Gori. Rezultati dobijeni ovim istraživanjem mogu koristiti za bolje programe kontrole, kao što su kampanje imunizacije i podizanja svesti o njenom značaju.

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 Božidarke Rakočević** i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 11.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujić

Prof. dr Dragan Delić

Prof. dr Radovan Čekanac

Mentor:

Prof. dr Anita Grgurević
