

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2018. godine, broj 5940/17-OB, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ Ispitivanje prediktivnih faktora kašnjenja u postavljanju dijagnoze i liječenju tuberkuloze na području Crne Gore“

kandidata dr Olivera Bojović, zaposlene u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti i TB-Brezovik u Nikšiću. Mentor je Prof. dr Anita Grgurević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Darija Kisić Tepavčević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Tatjana Adžić Vukičević, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vesna Šuljagić, 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 Olivera Bojović napisana je na ukupno 103 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 23 tabele, 2 grafikona 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** je dat kratak pregled pojavnosti tuberkuloze kroz istoriju. U epidemiološkom dijelu prikazana je veličina problema danas, u svijetu i u Crnoj Gori, i javno zdravstveni značaj. Na detaljan način opisana je organizaciona struktura i funkcionisanje sistema za nadzor i kontrolu ove bolesti u zemlji. Sažeto je obradjena etiologija, način transmisije i patogeneza uz osnove imunološkog odgovora u tuberkulozi. Dat je prikaz standardizovanih terapijskih režima u liječenju senzitivne i specifičnog oblika polirezistentne -multirezistentne tuberkuloze. Kao

poseban aspekt izdvojena je latentna tuberkulozna infekcija zbog aktuelnosti problema u daljoj kontroli tuberkuloze uz definisanje entiteta. U okviru prevencije detaljno su prikazane savremene preporuke u dijagnostici i liječenju latentne tuberkulozne infekcije u osoba sa povećanim rizikom za razvoj aktivne tuberkuloze, vakcinacija i mjere kontrole infekcije. Pored uobičajenog načina otkrivanja tuberkuloze jasno je apostrofiran značaj kašnjenja u dijagnostici i liječenju ove bolesti kao i doprinoseći faktori koji mogu biti prepreka za efikasnu kontrolu tuberkuloze.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od procjenjivanja kašnjenja u dijagnozi i početku liječenja bolesnika sa tuberkulozom uključujući kašnjenja od strane pacijenta, zdravstvenog sistema i ukupno kašnjenje. Takođe je kao cilj navedena identifikacija prediktora kašnjenja ova dva činioca i ukupnog kašnjenja.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena u referentnoj ustanovi za liječenje tuberkuloze u Crnoj Gori. Detaljno je opisan sadržaj upitnika koji je dizajniran na osnovu sličnih istraživanja u drugim zemljama, pojašnjen je način anketiranja ispitanika i način skorovanja za djelove koji se odnose na provjeru znanja i stavove o tuberkulozi ispitanika. Detaljno su navedeni kriterijumi za uključenje u studiju kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Svi pacijenti su dali pisani pristanak prije uključjenja u studiju. Za mlađe od 18 godina saglasnost je dobijena od roditelja. Date su definicije kašnjenja i objašnjeno je definisanje perioda za dugo i ekstremno kašnjenje. U analizi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike (prosječna vrijednost, medijana, procentualna učestalost) i analitičke metode (χ^2 test i Mann Whitney-ov test). Varijable koje su bile značajne na nivou $p < 0,1$ u univarijantnoj logističkoj regresiji ušle su u model multiple logističke regresione analize kojom su izdvojeni faktori nezavisno povezani sa kašnjenjem u dijagnozi tuberkuloze, kako od strane pacijenta, tako i od strane zdravstvenog sistema.

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 193 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Mediana kašnjenja od pojave simptoma koji je najduže trajao do prvog pregleda ljekara (kašnjenje pacijenta) je 30 dana (rang 0-1095), a ekstremno kašnjenje, koristeći 75. percentil je 85 dana. Mediana kašnjenja od prvog pregleda do početka liječenja (kašnjenje u zdravstvenom sistemu) je 27 dana (rang 1-736) a ekstremno kašnjenje je iznosilo 77 dana. Mediana ukupnog kašnjenja od pojave simptoma do početka liječenja tuberkuloze iznosila je 84 dana (rang 4-1159) dok je ekstremno kašnjenje (75.percentil) 160 dana. Učešće pacijenta i zdravstvenog sistema u kašnjenju je približno jednako (49% vs. 51%).

Za dugo kašnjenje pacijenta nije bilo statistički značajne povezanosti u odnosu na demografske, socioekonomske i kliničke karakteristike ispitanika u univarijantnoj analizi. Statistička značajnost na nivou $p < 0,1$ je dostignuta za dvije varijable: nivo znanja i simptom gubitka tjelesne težine. Ove dvije varijable su ušle u multivarijantnu logističku regresionu analizu gdje se kao faktor rizika dugog kašnjenja pokazao gubitak tjelesne težine (OR= 3,01, $p= 0,046$) dok je visok nivo znanja bio protektivan faktor dugog kašnjenja (OR= 0,24, $p= 0,031$). Što se tiče ekstremnog kašnjenja od strane pacijenta tu su se kao nezavisni faktori rizika u multivarijantnoj logističkoj regresiji izdvojili bračni status (OR= 2,54, $p=0,049$) i manji stepen korektnih stavova o tuberkulozi (OR= 4,00, $p=0,045$), dok se kao protetktivni faktor kašnjenja izdvojio veći nivo znanja o tuberkulozi (OR=0,30, $p=0,012$).

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi sledeće varijable su bile statistički značajno povezane sa dugim i ekstremnim kašnjenjem od strane zdravstvenog sistema: osobe starije od 47 godina, negativni direktnom mikroskopijom i kulturom, proteklo vrijeme od prvog pregleda do rendgenskog snimka i proteklo vrijeme od prvog pregleda izabranog ljekara do pregleda specijaliste . Osobe starije od 47 godina su bile značajno povezane sa dugim ($p=0,024$) i ekstremno dugim kašnjenjem ($p= 0,045$). Rizik od dugog ($p= 0,002$) i ekstremnog ($p<0,001$) kašnjenja je bio povezan sa svakim danom odlaganja rentgena pluća za 5% odnosno 4%. Takodje svaki dan odlaganja specijalističkog pregleda povećavao je rizik 7% za dugo ($p< 0,001$) i 5% za ekstremno kašnjenje ($p< 0,001$). Negativni direktnom mikroskopijom su značajno češće bili povezani sa dugim ($p< 0,001$) i ekstremnim kašnjenjem ($p= 0,001$). Prisustvo većeg broja simptoma ($p=0,001$) i komorbiditet ($p= 0,011$) značajno smanjuju ekstremno kašnjenje .

U multivarijantnoj analizi kao nezavisni prediktori kašnjenja od strane zdravstvenog sistema nadjeni su sputum negativni kod dugog (OR= 7,01, $p< 0,001$) i ekstremno dugog kašnjenja (OR= 3,40, $p= 0,032$). Odlaganje specijalističkog pregleda sa svakim danom povećava šansu dugog kašnjenja za 8% (OR= 1,08, $p= 0,001$) i ekstremnog kašnjenje za 5% (OR= 1,05 $p<$

0,001). Uzrast stariji od 47 godina je značajno povezan sa dugim kašnjenjem (OR= 2,61, p= 0,042).

U univarijantnoj logističkoj regresiji od demografskih karakteristika više i visoko obrazovanje je statistički značajno povezano sa dugim ukupnim kašnjenjem (p= 0,037, OR= 2,95) ali ne i sa ekstremnim. Visok skor znanja značajno smanjuje kašnjenje. Za svaki tačan odgovor vjerovatnoća dugog ukupnog kašnjenja je manja za 20% (p= 0,012, OR= 0,80) i ekstremnog za 29% (p=0,001, OR= 0,71).

Od simptoma prisutna temperatura značajno smanjuje dugo ukupno kašnjenje (p= 0,009, OR= 0,39) dok gubitak težine značajno smanjuje ekstremno kašnjenje (p= 0,034, OR= 0,40). Prethodna hospitalizacija zbog simptoma tuberkuloze smanjuje dugo ukupno kašnjenje (p= 0,055, OR= 0,47). Bakteriološki negativni direktnom mikroskopijom i kulturom su značajno povezani sa ukupnim dugim (p=0,001, OR= 4,45) i ekstremnim kašnjenjem (p=0,054, OR=2,35) dok pozitivni direktnom mikroskopijom imaju 2,8 puta manji rizik od dugog ukupnog kašnjenja (p= 0,005, OR= 2,83). Odsustvo kaverne na radiogramu je značajno povezano sa dugim ukupnim kašnjenjem (p= 0,003, OR= 3,05). Odlaganje specijalističkog pregleda od strane izabranog ljekara značajno je povezano i sa dugim (p< 0,01, OR= 1,04) i ekstremnim ukupnim kašnjenjem (p< 0,001, OR= 1,04) (tabela 23).

U multivarijantnoj analizi kao nezavisan faktor rizika za dugo ukupno kašnjenje se pokazalo više i visoko obrazovanje (p=0,036, OR= 3,40) dok je odlaganje specijalističkog pregleda faktor rizika za dugo (p=0,001, OR=1,04) i ekstremno ukupno kašnjenje (p= 0,001, OR= 1,02). Kao protektivni faktor dugog ukupnog kašnjenja ostaje povišena temperatura (p=0,029, OR=0,39) dok je odsustvo kaverne na radiogramu faktor rizika za dugo ukupno kašnjenje (p= 0,008, OR= 3,20). Visok skor znanja je protektivan faktor za ekstremno ukupno kašnjenje (p=0,005, OR=0,73).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Informacije o kašnjenju u dijagnostici i liječenju tuberkuloze kao i faktori udruženi sa kašnjenjem nisu poznati u Crnoj Gori. Brojne studije su istraživale pitanje kašnjenja dijagnoze i liječenja tuberkuloze uglavnom u zemljama visoke ili niske incidence (Ward i sar., 2001; Lewis i sar., 2003; Yimer i sar., 2005; Farah i sar., 2006; Storla i sar., 2008; Tattevin i sar., 2012; Mor i sar., 2013; Cai i sar., 2015). Medjutim, istraživanja vezana za ovu problematiku u zemljama srednje incidence kakva je Crna Gora, su prilično ograničena (Malbasa i sar.,2011; Jurčev-Savićević, 2012). Prema rezultatima ovog istraživanja mediana kašnjenja pacijenta i

zdravstvenog sistema iznosila je 30 i 27 dana dok je ekstremno kašnjenje koristeći 75. percentil bilo 85 i 77 dana. Približno istu odgovornost u kašnjenju imaju pacijenti i zdravstveni sistem (49% vs. 51%). Manje učesće zdravstvenog sistema u kašnjenju od 26% i 30% prikazuju druge dvije studije (Mahato i sar., 2015; Jurčev-Savićević i sar., 2013). U studijama sa sličnim rezultatima o skoro jednakom udjelu ova dva činioca, kašnjenje pacijenta se kretalo u rangu od 18 do 43 dana a kašnjenje u zdravstvenom sistemu od 13 do 39 dana (Farah i sar., 2006; Storla i sar., 2008; Altet Gomez i sar., 2003; Guneylioglu i sar., 2004). U navedenim studijama nije bilo konzistentnosti u pogledu povezanosti kašnjenja sa incidencijom tuberkuloze ili nivoa ekonomskog razvoja istraživane populacije. Neke razvijene zemlje prijavljuju duže kašnjenje u zdravstvenom sistemu od naših rezultata (Lewis i sar., 2003; Farah i sar., 2006; Gagliotti i sar., 2006). Za razliku od drugih istraživanja (Paynter i sar., 2004; Chiang i sar., 2005; Rojpibulstit i sar., 2006; Farah i sar., 2006) pol i godine života u našem istraživanju nisu značajno povezani sa kašnjenjem pacijenta. Uočava se da ni socioekonomski faktori nisu bili povezani sa dugim ili ekstremnim kašnjenjem pacijenta, za razliku od drugih radova (Swaminathan i sar., 2010; Machado i sar., 2011; Tattevin i sar., 2012). Među demografskim faktorima bračni status je značajno povezan sa ekstremno dugim kašnjenjem. Slične rezultate nalaze ranija studija iz Etiopije i skorašnja iz Indije (Madebo i sar., 1999; IFPMA, 2013). Prihvatljiv nivo znanja pacijenata o tuberkulozi pojavljuje se kao protektivan faktor kašnjenja, mada ovakvi rezultati nisu konzistentni (Mahato i sar., 2015; Storla i sar., 2008). Negativni stavovi o tuberkulozi zbog kojih pacijenti skrivaju bolest od najbližeg okruženja značajno doprinose ekstremnom kašnjenju pacijenta. U pojedinim djelovima svijeta stigma je značajan prediktor kašnjenja pacijenata (Van der Werf i sar., 2006; WHO, 2006). Kao i u drugim radovima kašalj, gubitak apetita, gubitak u težini i povišena temperatura bili su najčešće prijavljeni simptomi (Rojpibulstit i sar., 2006; Farah i sar., 2006; Storla i sar., 2008; Altet Gomez., 2003). Gubitak težine, simptom koji najduže traje (mediana 30 dana) je faktor rizika dugog kašnjenja pacijenta. Prema nekim autorima anoreksija i astenija su dobri prediktori sputum negativne tuberkuloze i mogu biti dobri indikatori bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (Radović, 2017). Suprotno drugim istraživanjima koja nalaze udruženost kašlja i dugog kašnjenja (Machado i sar., 2011; Malbasa i sar., 2011) u našem istraživanju, kašalj kao najfrekventniji simptom (69,2%) koji dugo traje, (mediana 28 dana), nije pokazao značajnu povezanost sa kašnjenjem. Prema nekim autorima prediktivna vrijednost trajnog kašlja može biti vrlo visoka u zemljama visoke incidence, dok u zemljama niske incidence je vjerovatnije da će uporni kašalj biti simptom drugih bolesti kao što su pneumonije, bronhitis ili astma (Ward i sar., 2001).

Proteklo vrijeme od prvog pregleda ljekara do pregleda specijaliste za plućne bolesti je nezavisan faktor rizika za dugo i ekstremno kašnjenje u zdravstvenom sistemu. Mediana kašnjenja izabranog doktora koji postavlja sumnju na tuberkulozu do upućivanja pacijenta specijalisti na primarnom nivou, je šest dana, što je dvostruko duže u poredjenju sa kašnjenjem u zdravstvenom sistemu nekih zemalja, gdje je mediana tri dana (Mahato i sar., 2015). Nasuprot tome druge studije uglavnom prikazuju duže kašnjenje ljekara opšte prakse u odnosu na naše rezultate (Yimer i sar., 2005; Kiwuwa i sar., 2005). Kao nezavisni prediktori dugog i ekstremnog kašnjenja zdravstvenog sistema nadjeni su sputum negativni pacijenti, slično kao i u drugim studijama (Odusanya i sar., 2004; Ward i sar., 2001). Uključivanje ove grupe ispitanika u istraživanje je vjerovatno doprinijelo dužoj mediani kašnjenja u našem zdravstvenom sistemu u poredjenju sa manjim kašnjenjem ljekara u drugim studijama koje su istraživale samo bakteriološki pozitivne slučajeve (Mahato i sar., 2015; Jurčev- Savićević, 2012). Značajan porast kašnjenja u zdravstvenom sistemu sa porastom godina ispitanika, naročito posle 47 godina, je zapažen u našem istraživanju. Slični su nalazi i drugih studija (Chen H-G i sar., 2014; Yimer i sar., 2005; Ward i sar., 2001).

Mediana ukupnog kašnjenja iznosila je 84 dana a 75.percentil 160 dana. Ovo je uporedivo sa rezultatima iz zemalja niske incidence (Calder., 2000; Altet i sar., 2005; Golub i sar., 2001) i značajno je kraće u odnosu na podatke iz zemalja visokog opterećenja tuberkulozom (Rajeswari, 2002; Sreeramareddy i sar., 2009; Madebo i sar., 1999). Sa dugim ukupnim kašnjenjem, značajno je povezano više i visoko obrazovanje, što je u suprotnosti sa izvještajima niza drugih studija (Farah i sar.,2006; Jurčev- Savićević i sar., 2012; WHO, 2006; Needham i sar., 2001; Kiwuwa i sar., 2005; Xu B i sar., 2005).Nizak stepen sumnje na tuberkulozu i kašnjenje u dijagnozi u ovoj kategoriji ispitanika, nalazi i studija iz Francuske (Ngamvithayapong i sar., 2001). Suprotno rezultatima slične studije iz regiona (Jurčev- Savićević i sar., 2012), koja je razmatrala ekstremno kašnjenje, u našem istraživanju visok skor znanja pacijenta o tuberkulozi se pokazao kao protektivan faktor ekstremnog ukupnog kašnjenja. Medju simptomima temperatura se izdvojila kao protektivan faktor dugog ukupnog kašnjenja. Slične rezultate nalazimo u istočno-mediteranskoj studiji SZO (WHO, 2006). Prema našim rezultatima, odsustvo kaverne na radiogramu je faktor rizika za dugo ukupno kašnjenje. Druge studije su potvrdile da pacijenti sa kavernom više kasne, bolest napreduje i imaju više prisutnih tuberkuloznih simptoma što olakšava dijagnozu (Mor i sar., 2013; Chen i sar., 2014).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Olivera Bojović, Milić Medenica, Danko Živković, Božidarka Rakočević, Goran Trajković, Darija Kisić- Tepavčević and Anita Grgurević. **Factors associated with patient and health system delays in diagnosis and treatment of tuberculosis in Montenegro, 2015-2016.** PloS ONE . 2018. 13(3).doi:10.1371/journal.pone.0193997

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „ Ispitivanje prediktivnih faktora kašnjenja u postavljanju dijagnoze i liječenju tuberkuloze na području Crne Gore“ dr Olivera Bojović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u identifikaciji prediktora koji imaju nezavisnu prognostičku vrednost u prepoznavanju faktora koji doprinose kašnjenju pravovremene dijagnoze tuberkuloze i njene terapije. Imajući u vidu veliko opterećenje društva ovim potencijalno izlečivim oboljenjem, blagovremena dijagnoza predstavlja značajan javno-zdravstveni izazov današnjeg vremena u cilju povećanja stepena izlečenja i smanjenja učestalosti komplikacija i smrtnog ishoda. Pokazano je da tuberkuloza nije prioritetna kao diferencijalna dijagnoza na nivou primarne zdravstvene zaštite. Prema tome, dijagnostička odlaganja su očigledna i očekivana. S druge strane, duga i ekstremna kašnjenja nisu zadovoljavajuća, jer ovi elementi olakšavaju širenje infekcije i otežavaju eliminaciju tuberkuloze. Doprinos ukupnom kašnjenju je podjednako raspoređen između pacijenata i zdravstvenog sistema. Iz tog razloga, oba ova aspekta treba poboljšati kako bi se omogućilo rano otkrivanje i lečenje tuberkuloze..

Ova doktorska disertacija je uradjena 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 Olivera Bojović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.07.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Darija Kisić Tepavčević

Prof. dr Vesna Šuljagić

Doc. dr Tatjana Adžić Vukičević

Mentor:

Prof. Dr Anita Grgurević
