

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 30. juna 2023. godine, odlukom broj 14/XV-3/3-GL imenovana je Komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

**"ISPITIVANJE PREDIKTORA VAKCINALNOG STATUSA POVEZANOG SA
IMUNIZACIJOM PROTIV MALIH BOGINJA, ZAUŠAKA I RUBELE NA TERITORIJI
SRBIJE"**

kandidata prim. dr **Goranke Lončarević**, specijaliste epidemiologije, zaposlene u Institutu za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" u Beogradu na mestu šefa Odeljenja za nadzor nad vakcinama preventabilnim bolestima i imunizaciju. Mentor ove teze je prof. dr Tatjana Pekmezović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Doc. dr Gorica Marić**, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. **Doc. dr Ružica Kravljanać**, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Jelena Bjelanović**, Medicinski fakultet Univerziteta 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija prim dr Goranke Lončarević je napisana na 77 i podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 8 tabela i 19 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na

engleskom i srpskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

Uvod disertacije je podeljen na nekoliko delova. Prvi deo je posvećen karakteristikama virusa malih boginja, zaušaka i rubele, kao i kliničkoj slici oboljenja koja izazivaju sa mogućim komplikacijama i sekvelama, kao i dijagnostičkom i terapijskom pristupu ovim oboljenjima, sa posebnim osvrtom na njihovu učestalost i rasprostranjenost pre i nakon uvođenja vakcina na globalnom, regionalnom i nacionalnom nivou. U narednom delu, opisani su rezervoari i putevi prenošenja infekcija izazvanih ovim virusima, kao i opšte i specifične mere prevencije oboljenja izazvanih virusima malih boginja, zaušaka i rubele. Zatim je prikazan uticaj vakcinacije protiv navedenih oboljenja, monovalentnim vakcinama i kombinovanom MMR vakcinom od uvođenja, sa posebnim osvrtom na epidemijaska javljanja malih boginja i rubele, odnosno kongenitalnog rubela sindroma na globalnom, regionalnom i nacionalnom nivou. Takođe, razmatrana je efikasnost i efektivnost komponenti MMR vakcine, neželjene reakcije nakon imunizacije, vrednosti obuhvata, strategije u eliminaciji oboljenja, rezultati, izazovi i teškoće u imunizaciji od uvođenja, kao i pre i tokom pandemije kovid-19. Posebno su analizirani dostignuti ciljevi eliminacije malih boginja i rubele, kao i razlozi za ograničenja u aktivnom nadzoru, pad u vrednostima obuhvata MMR vakcinom, uticaj vulnerabilnih populacionih grupa, karakteristike registrovanih epidemija malih boginja i razlozi nastanka.

Zbog svega navedenog i imajući u vidu činjenicu da ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv malih boginja, zaušaka i rubele nije do sada rađeno na nacionalnom uzorku ispitanika u Srbiji, postavljeni su i jasno definisani **ciljevi** studije:

1. Ispitivanje znanja, stavova i ponašanja roditelja u vezi sa vakcinacijom njihove dece protiv malih boginja, zaušaka i rubele,
2. Ispitivanje korelacije izmedju nivoa znanja roditelja o vakcinaciji i vakcinalnog statusa njihove dece,
3. Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv malih boginja, zaušaka i rubele.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je opisana metodologija istraživanja. Istraživanje je sprovedeno po tipu studije preseka u periodu od juna do avgusta 2017. godine u nacionalnom reprezentativnom uzorku koji je činilo 568 ispitanika, roditelja dece uzrasta do sedam godina koji su posetili izabranog pedijatra na dan sprovedenog ispitivanja u 17 domova zdravlja u Srbiji. Selekcija ispitanika je sprovedena po principu formiranja višestepenog uzorka.

Osnovni instrument za prikupljanje podataka je bio strukturirani upitnik, koji je sastavljen na bazi literaturnih podataka. Prvi i drugi deo upitnika obuhvatio je socijalno-demografske karakteristike ispitanika i njihove dece, a sledeći odeljak je činilo 20 pitanja o vakcinaciji sa tvrdnjama. Odeljak upitnika koji se odnosio na stavove roditelja, podeljen je na 15 izjava u vezi vakcinacije dece vakcinama za obaveznu i preporučenu imunizaciju i njihovih izvora informisanja o imunizaciji, uključujući i vakcinalni status roditelja protiv gripa. Poslednja dva odeljka upitnika su se odnosila na razloge za (18 pitanja) ili protiv imunizacije MMR vakcinom (19 pitanja), primenom Likertove petostepene skale.

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. U okviru analitičke statistike korišćeni su parametarski i neparametarski testovi u zavisnosti od distribucije varijabli. Od parametarskih testova razlike korišćeni su t-test i ANOVA, a od neparametarskih testova Kruskal-Wolisonov test, Man-Witnijev U test, Fisherov test i χ^2 test. Analiza povezanosti je procenjivana u zavisnosti od prirode posmatranih varijabli na osnovu koeficijenata korelacije Pirsonovog ili Spirmanovog testa korelacije ranga. U cilju ispitivanja stepena interne konzistentnosti upitnika o proceni znanja o vakcini protiv malih boginja, zaušaka i rubele računat je Kronbahov alfa koeficijent, kako za čitav upitnik, tako i za njegove pojedine domene, pri čemu se vrednost preko 0,7 smatrala prihvatljivom. Konstruktivna validnost razloga za i protiv vakcinacije MMR vakcinom evaluirana je primenom faktorske analize sa varimax rotacijom. Cut-off vrednost je postavljena na 1.0. Na kraju, realtivni uticaj različitih faktora na vakcinalni status MMR vakcinom je ispitivan univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom. U ovim analizama, zavisna varijabla je bio MMR vakcinalni status deteta. Sve varijable su pokazale statističku značajnost u univarijantnoj analizi, a potom su analizirane zajedno u multivarijantnom modelu sa istom zavisnom varijablom.

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani svi dobijeni rezultati kroz 19 grafikona i 8 tabela.

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. Rezultati studije su ukazali na ključnu ulogu pedijatra u formiranju stavova roditelja o imunizaciji MMR

vakcinom. Imajući u vidu ostale prediktore donošenja odluke o imunizaciji, neophodne su javno zdravstvene intervencije u zajednici usmerene na podizanje skora znanja o imunizaciji kod roditelja. Osim toga, neophodna je i identifikacija profila roditelja koji su rezistentni za donošenje pozitivnih odluka o imunizaciji svoje dece i preduzimanje intervencija prilagođenih ovakvim populacionim grupama.

Bibliografija sadrži listu sa 123 reference.

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 "Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv malih boginja, zaušaka i rubele na teritoriji Srbije", autora Goranke Lončarević, konstatujem da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 9%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika. Iz svega navedenog proizilazi zaključak da izveštaj o proveru originalnosti doktorske disertacije ukazuje na originalnost doktorske disertacije.

C) Kratak opis postignutih rezultata

U istraživanju je učestvovalo ukupno 568 roditelja, od toga 141 (24,8%) roditelj muškog pola i 427 (75,2%) roditelja ženskog pola, prosečnog uzrasta $34,3 \pm 5,7$ godina. Većina roditelja bila je u braku (87,3%). U pogledu radnog statusa, većina roditelja, 78,9% je bila zaposlena, dok je 21,1% bilo van radnog odnosa u trenutku ispitivanja. Najveća proporcija roditelja imala je završenu srednju školu (43,3%), zatim slede roditelji sa visokim obrazovanjem (35,2%). Mala proporcija roditelja imala je završenu osnovnu školu (3,5%), magisterijum (4,8%) ili doktorat (1,4%). U urbanim sredinama živelo je 82,4% roditelja, a 17,6% je živelo u ruralnim područjima. Više od polovine roditelja (53,2%) imalo je dvoje dece, 25,6% roditelja imalo je jedno dete, a 9,5% troje dece. Kada se analiziraju ukupni mesečni prihodi, većina roditelja (37,7%) je izjavila da oni iznose 50-100.000 dinara. Ukupno 76,8% roditelja je izjavilo da su vakcinisani protiv malih boginja, 7,9% je bilo nevakcinisano, a 15,3% nije znalo svoj vakcinalni status. Većina

roditelja je izjavila da nije preležala male boginje (53,3%), a podatak o preležanoj infekciji dalo je 22,2% roditelja, dok 24,5% roditelja nije znalo da li su imali nekada ovo oboljenje. Distribucija tačnih odgovora na deo pitanja koja su se odnosila na znanje o vakcinaciji pokazala je da je najviša proporcija tačnih odgovora (98%) zabeležena za tvrdnje da se vakcinacijom sprečava bolest i da se vakcinacija može privremeno odložiti u slučaju povišene temperature. Niska proporcija tačnih odgovora (37%) je registrovana za tvrdnje da se obolelo dete može vakcinisati da bi se ublažila težina bolesti i da novorođena deca ne smeju da prime vakcinu protiv hepatitisa B. Većina roditelja (95%) saglasila se sa tim da su njihova deca vakcinisana protiv tuberkuloze, difterije, tetanusa i pertusisa, hepatitisa B i poliomijelitisa. Eksploratorna faktorska analiza skala razloga za prihvatanje i odbijanje imunizacije MMR vakcinom izdvojila je pet različitih domena u okviru skale razloga za prihvatanje imunizacije (objašnjavajući 61,733% varijanse) i šest domena u okviru skale razloga za odbijanja imunizacije MMR vakcinom (objašnjavajući 74,816% varijanse). Univarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da su prediktori imunizacije MMR vakcinom deteta porodice sa dvoje dece (OR-odds ratio=1.93; p=0,016), prebivalište u urbanoj sredini (OR=0,55; p=0,037), imunizacija roditelja MMR vakcinom (OR=1,45; p=0,019), skor znanja roditelja o vakcinaciji (OR=1,34; p<0,001), prethodna imunizacija deteta vakcinama predviđenim za uzrast (OR=3,65; p<0,001) i dobijanje informacija o imunizaciji od pedijatra (OR=15,74; p<0,001).

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovoj studiji, 96% roditelja je navelo pedijatre kao izvor informacija o imunizaciji. Ovo jasno implicira da preporuka pedijatra igra ključnu ulogu u konačnoj odluci roditelja o potpunoj imunizaciji deteta u odnosu na uzrast. Posebno je važan nalaz da su i roditelji koji su oklevali sa vakcinacijom, ali i oni koji nisu, poštovali savete pedijatarata (Loncarevic et al., 2023).

U prethodnim studijama je pokazano da je poverenje zdravstvenih radnika u korist i bezbednost vakcinacije u korelaciji sa njihovim obrazovnim nivoom (Napolitano et al., 2018). Obrazovni nivo zdravstvenih radnika značajno varira u zavisnosti od nastavnog plana i programa osnovnih studija (Alonso et al., 2001; Dube et al., 2014). Projekat sproveden na Univerzitetu u Minhenu (Nemačka) identifikovao je da je najefikasniji princip u proučavanju imunizacije kurikulum zasnovan na kompetencijama, koji integriše sve važne ciljeve učenja o imunizaciji u jedan nastavni program, umesto da studenti tradicionalno uče u sklopu različitih predmeta, kao

što su mikrobiologija, epidemiologija, imunologija, zarazne bolesti, pedijatrija i javno zdravlje (Vogel et al., 2016). Potreba za edukativnim aktivnostima u medicinskim i paramedicinskim nastavnim planovima i programima o vakcinama i programima vakcinacije u Evropi nedavno je naglašena Evropskom zajedničkom akcijom o vakcinaciji (EU-JAV) (Jovanovic et al., 2023). Stoga jedna od važnih strategija treba da bude podizanje svesti među pedijatarima povećanjem njihovog znanja zasnovanog na dokazima o efektivnosti, efikasnosti i bezbednosnom profilu MMR vakcine, kao i njihove svesti o profesionalnoj i etičkoj odgovornosti koju imaju kao primarni izvor informacija za roditelje.

Kao i u prikazanoj studiji, i u drugim studijama je pokazano da se preporuka dobijena od pedijatra najčešće navodi kao razlog prihvatanja imunizacije u opštoj populaciji, a što je još važnije, odsustvo preporuke se često navodi kao razlog nevakcinisanja (Napolitano et al., 2018; Song et al., 2017; Smith et al., 2017). Preciznije, pedijatri koji oklevaju sa vakcinacijom ne usmeravaju roditelje koji oklevaju dok razmatraju imunizaciju u detinjstvu (Karlsson et al., 2019).

Drugo važno pitanje je profesionalna i etička odgovornost pedijatara, koja takođe zahteva njihovu dodatnu i kontinuiranu edukaciju u tom pogledu, kako bi se razvila naučno adekvatna svest i uverenja o njihovoj ulozi u održavanju uspešnog programa imunizacije u populaciji.

Roditelji koriste različite izvore informacija o vakcinaciji, od onih koje dobijaju od pedijatara, zvaničnih zdravstvenih institucija i naučnih radova, do knjiga, časopisa, veb stranica, društvenih medija i mišljenja i stavova različitih laika (Napolitano et al., 2018; Smith et al., 2017). U nedavno objavljenoj studiji u Švajcarskoj, izabrani pedijatar je percipiran kao izvor informacija od najvećeg poverenja (71% roditelja koji oklevaju sa vakcinacijom prema 85% onih koji ne oklevaju) (Jafflin et al., 2022).

U prethodnim istraživanjima je pokazano da su roditelji koji oklevaju sa imunizacijom češće navodili druge izvore informacija različite od pedijatra, u poređenju sa roditeljima koji nisu oklevali u imunizaciji svoje dece, kao što su društvene mreže (43% roditelja koji oklevaju sa vakcinom prema 28% roditelja koji ne oklevaju), knjige, časopisi i veb-sajtovi koji kritikuju zvanične preporuke za vakcinaciju (21% prema 0%), zdravstveni radnici osim pedijatara (21% prema 13%) i lični osećaj (3% prema 1%) (Jafflin et al., 2022). Važno zapažanje je da roditelji koji oklevaju sa vakcinacijom imaju manje poverenja u pedijatre i organe javnog zdravlja i da su bili manje zadovoljni svojim pružaocima zdravstvenih usluga u poređenju sa roditeljima koji

nisu oklevali, što je moglo da dovede do toga da se okrenu alternativnim izvorima informacija (Jafflin et al., 2022).

Istraživanja prediktora vakcinacije MMR vakcinom do sada nisu sprovedena u Republici Srbiji. Imajući u vidu činjenicu da je preporučeni obuhvat vakcinacijom MMR vakcinom izuzetno visok i iznosi $\geq 95\%$, jasno je da će čak i manji pad obuhvata uticati na povećanje verovatnoće obolevanja od malih boginja i izbijanja epidemija. Pre 2011. godine, obuhvat vakcinacijom MMR u Srbiji bio je iznad željenog praga imunizacije sa vrednostima od 96 do 97%; nakon toga su vrednosti počele da opadaju sa najnižim obuhvatom prijavljenim u 2016. godini (81%) (Institut za javno zdravlje Srbije, 1986-2020). U sprovedenoj studiji je pokazano da je dobijanje informacija od pedijatra bilo povezano sa 7,5 puta većom verovatnoćom vakcinisanja deteta MMR vakcinom (OR=7,52; $p < 0,001$), dok je prethodna vakcinacija deteta vakcinama predviđenim za uzrast povećavala ovu verovatnoću dva puta (OR=2,07; $p = 0,048$). Osim toga, podatak o dvoje dece u porodici bio je povezan sa porastom od 84% šanse za imunizaciju deteta MMR vakcinom nego prisustvo jednog ili troje dece u porodici (OR=1,84; $p = 0,040$). Takođe, viši skor znanja roditelja o imunizaciji je povećavao za 23% šansu da dete primi MMR vakcinu (OR=1,23; $p < 0,001$). U epidemiološkoj studiji izvedenoj u Atini, Grčka, koja je obuhvatila uzork od 3399 dece koja pohađaju državne vrtiće, obuhvat vakcinacijom MMR bio je 63,7% (kompletno vakcinisani) dok je obuhvat svim ostalim vakcinama iz nacionalnog programa imunizacije, bio iznad 94% (Pavlopoulou et al., 2013).

Doprinos ove studije je i validiran strukturirani upitnik, koji je u datom istraživanju bio osnovni instrument za prikupljanje podataka, i koji je tom prilikom validiran, tako da su definisane njegove psihometrijske karakteristike. Pouzdanost skala razloga za prihvatanje i odbijanje imunizacije MMR vakcinom i njihovih podskala, merena Kronbahovim koeficijentom alfa bila je viša od 0,7, što pokazuje da se upitnik može smatrati pouzdanim instrumentom i kao takav koristiti u drugim sličnim epidemiološkim istraživanjima.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

1. Loncarevic GS, Jovanovic AL, Kanazir MS, Kisic Tepavcevic DB, Maric GD, Pekmezovic TD. Are pediatricians responsible for maintaining high MMR vaccination coverage? Nationwide survey on parental knowledge and attitudes towards MMR vaccine in Serbia. PLoS One. 2023;18(2):e0281495. doi: 10.1371/journal.pone.0281495. Kategorija M22; IF=3,752

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „ISPITIVANJE PREDIKTORA VAKCINALNOG STATUSA POVEZANOG SA IMUNIZACIJOM PROTIV MALIH BOGINJA, ZAUŠAKA I RUBELE NA TERITORIJI SRBIJE” kandidata prim.dr Goranke Lončarević, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju ključne uloge pedijatra u formiranju stavova roditelja o imunizaciji MMR vakcinom. Imajući u vidu ostale prediktore donošenja odluke o imunizaciji, ukazuje na neophodnost javno zdravstvenih intervencija u zajednici usmerenih na podizanje skora znanja o imunizaciji kod roditelja, kao i identifikovanje profila roditelja koji su rezistentni za donošenje pozitivnih odluka o imunizaciji svoje dece i preduzimanje intervencija prilagođenih ovakvim populacionim grupama u cilju dostizanja i održavanja visokog obuhvata MMR vakcinom, odnosno eliminacije morbila i rubele. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila adekvatna. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji istraživački rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju prim. dr Goranke Lončarević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 17.07.2023. godine

Mentor:

Članovi komisije:

Doc. dr Gorica Marić

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Doc. dr Ružica Kravljanac

Prof. dr Jelena Bjelanović
