

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 26.11.2018. godine, broj 9700/01-MS, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Faktori rizika za nastanak multirezistentne tuberkuloze: studija slučajeva i kontrola“

kandidata dr Maje Stošić, zaposlenog u Institutu za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ u Beogradu.

Mentor je Prof. dr Dejana Vuković, komentor je Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vesna Bjegović Mikanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Isidora Vujčić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vesna Kuruc, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Maje Stošić napisana je na ukupno 113 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 tabela i 18 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** su prikazani definicija i detaljne klasifikacije tuberkuloze (na osnovu bakteriološke potvrde, anatomske lokalizacije bolesti, prethodne istorije lečenja, HIV statusa i na osnovu rezistencije na lekove). Na adekvatan način su u potpunosti opisani dijagnostika, klinička slika i lečenje multirezistentne tuberkuloze (MDR TB) kao i epidemiologija i javnozdravstveni značaj tuberkuloze i multirezistentne tuberkuloze koje predstavljaju globalne pretnje zdravlju ljudi.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za faktore rizika za nastanak multirezistentne tuberkuloze. Pored neodgovarajuće terapije kao glavnog uzročnika za nastanak ovog oblika bolesti i objašnjavajući faktore koji dovode do njene pojave, jasno je apostrofirano značaj proučavanja socijalnih determinanti koje utiču na rizik od razvoja rezistencije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja da li postoji razlika u kliničkim karakteristikama i zastupljenosti pojedinih socijalnih determinanti zdravlja između osoba sa multirezistentnom tuberkulozom (grupa obolelih) i osoba sa tuberkulozom osetljivom na antituberkulotske lekove prve linije (kontrolna grupa) i identifikacije nezavisnih prediktora nastanka multirezistentne tuberkuloze.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji slučajeva i kontrola koja je sprovedena u 31 zdravstvenoj ustanovi u Srbiji. Detaljno su opisani izbor ispitanika u studiji, kriterijumi za uključanje u studiju i kriterijumi za isključenje iz studije, mečovanje obolelih i kontrola, izračunavanje veličine uzorka, instrument i procedura izvođenja istraživanja.

Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

Detaljno je opisana i statistička analiza odataka koje je pored deskriptivnih statističkih metoda obuhvatila i univarijantnu i multivarijantnu logisticku regresionu analizu u cilju identifikacije povezanosti između zavisnih i nezavisnih varijabli i utvrđivanja nezavisnih prediktora nastanka multirezistentne tuberkuloze.

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. U doktorskoj disertaciji je dat i predlog sveobuhvatnih mera usmerenih ka zdravstvenim i društvenim potrebama obolelih od multirezistentne tuberkuloze u okviru i van sistema zdravstvene zaštite kako bi se smanjilo opterećenje ovom bolešću.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 223 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Utvrđivanje razlike između karakteristika i zastupljenosti pojedinih socijalnih determinanti zdravlja između grupe obolelih i kontrolne grupe pokazalo je da su se grupa obolelih i kontrolna grupa statistički značajno razlikovale prema pojedinim socijalnim determinantama zdravlja. Grupa obolelih i kontrolna grupa su se razlikovale prema mestu boravka i visini mesečnog prihoda domaćinstva. U grupi obolelih u odnosu na kontrolnu grupu, statistički značajno je bilo više onih koji daju podatak da njihovi prihodi nisu bili dovoljni za ishranu, ličnu higijenu, higijenu domaćinstva, odeću i obuću i režijske troškove. Postoji statistički značajna razlika u korišćenju sredstava za spavanje i umirenje između grupe obolelih i kontrolne grupe, značajno više se koriste u grupi obolelih. Statistički značajno veći broj ispitanika u grupi obolelih (67,7%) je mislilo da se ljudi koji imaju TB boje se da će izgubiti posao i prijatelje u odnosu na kontrolnu grupu (39,7%). Statistički značajno veći broj ispitanika u grupi obolelih (41,9%) je sebe smatralo nervoznom osobom u odnosu na kontrolnu grupu (17,2%). Takođe, statistički značajno veći broj ispitanika u grupi obolelih (61,3%), u odnosu na kontrolnu grupu (30,1%) je dalo podatak da se nekad oseća tako tužno i neraspoloženo da ga ništa ne može razveseliti. Statistički značajno manji broj ispitanika u grupi obolelih smatra sebe srećnom osobom u odnosu na kontrolnu grupu. Osim toga, statistički značajno veći broj ispitanika u grupi obolelih je izjavilo da mu se u poslednjih 12 meseci dogodila nešto što ga je potreslo, rastužilo. Statistički značajno učestaliji su bili problemi u braku u grupi obolelih (12,9%) u odnosu na kontrolnu grupu obolelih od TB (1,1%).

Statistički značajno veći procenat ispitanika u grupi obolelih ima poteškoće u dobijanju pomoći od komšija kada ima potrebu za njom ($\chi^2=4.64$; $p<0.05$). Postoji statistički značajna razlika u korišćenju izvora energije za grejanje u grupi obolelih i kontrolnoj grupi ($\chi^2 = 14,32$; $p < 0,01$). U grupi obolelih najviše je zastupljeno grejanje na drva i ugalj (ukupno 77,4%). U kontrolnoj grupi ova dva izvora zastupljena su sa 55,5% dok su čistiji izvori više zastupljeni (44,0%), skoro dva puta više u odnosu na grupu obolelih (22,5%). Postoji statistički značajna

razlika u iskustvu boravka u bolnici između grupe obolelih i kontrolne grupe. Polovina ispitanika u grupi obolelih (51,6%) je pored sadašnjeg boravka u bolnici, u protekle tri godine lečena u bolnici, dok je u kontrolnoj grupi bolnički lečeno 30,1% ispitanika. Takođe, postoji statistički značajna razlika u prekidima u lečenju u grupi obolelih i kontrolnoj grupi. Jedna trećina obolelih (32,2%) je odgovorila da je tokom lečenja od tuberkuloze bilo prekida u lečenju, dok su u kontrolnoj grupi prekidi u lečenju zapaženi kod 11,8 % ispitanika. Postoji statistički značajna razlika i u učestalosti hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) između grupe obolelih i kontrolne grupe.

Pored metoda deskriptivne statističke analize, primenjena je i univarijantna logistička regresiona analiza. Prema rezultatima univarijantne logističke regresione analize, osobe sa multirezistentnom tuberkulozom su statistički značajno više koristile sredstva za spavanje, sredstva za umirenje, imale su češće prisutan subjektivni osećaj nervoze, subjektivni osećaj tuge i češća iskustva proživljenih stresnih situacija u poslednjih 12 meseci u odnosu na kontrole. Osim toga, rezultati istoimene analize su pokazali da su ispitanici u grupi obolelih imali statistički značajno više znanja o predispoziciji za razvoj tuberkuloze, osećanje da će izgubiti prijatelje i zaposlenje zato što imaju tuberkulozu (stigma), više epizoda prethodnih lečenja, prekida u lečenju, više zastupljenu hroničnu opstruktivnu bolest pluća kao i više iskustva boravka u bolnici u odnosu na kontrolnu grupu.

Izvršena je i multivarijantna logistička regresiona analiza u kojoj je identifikovano šest statistički značajnih nezavisnih faktora rizika za pojavu multirezistentne tuberkuloze: mesečni prihod porodice, prekidi u lečenju, stigma, subjektivni osećaj tuge, upotreba sredstava za usvajanje i hronična opstruktivna bolest pluća.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas, nije bilo istraživanja faktora rizika za razvoj multirezistentne tuberkuloze u Srbiji. Naša studija je pokazala statistički značajnu razliku među obolelima i kontrolama kada je u pitanju mesto boravka. Druge studije su prijavile predominaciju slučajeva MDR TB u gradovima (Anticono i sar., 2015, Pienaar i sar., 2010) zbog povećane izloženosti bacilu na osnovu blizine, trajanja i učestalosti susreta sa potencijalno inficiranim osobama. Među socio-ekonomskim karakteristikama ispitanika najveća statistička značajna razlika između grupe obolelih i kontrolne grupe identifikovana je u mesečnom prihodu domaćinstva. Čak i u razvijenim zemljama kakve su Sjedinjene Američke države, nizak prihod doprinosi brojnim preprekama u ostvarivanju potreba za zdravstvenom zaštitom (Benzeval i sar., 2014) putem

odsustva u pokrivenosti zdravstvenim osiguranjem, velike udaljenosti do specifičnih zdravstvenih usluga ili visokim troškovima iz džepa vezanim za ostvarivanje zdravstvene zaštite. Rezultati studije sprovedene u Brazilu (Neri i sar., 2017) su pružili dokaze o povezanosti između povećanja pokrivenosti programom prenosa gotovine obolelima i smanjenja stope incidencije TB, što snažno ukazuje na važnost uključivanja TB bolesnika u programe socijalne zaštite tokom lečenja TB. Brazilska studija (Harling i sar., 2017) je dokumentovala i povezanost između stope prekidanja terapije i niskog socioekonomskog statusa, što je rezultiralo smanjenjem ukupne efikasnosti STOP TB strategije SZO, uprkos visokom obuhvatu direktno opserviranog lečenja.

Naše istraživanje je pokazalo da se slučajevi i kontrole značajno razlikuju prema raspoloženju i mentalnom zdravlju u smislu učestalije upotrebe sredstava za spavanje i sredstava za umirenje, učestalijeg osećaja nervoze, tuge i neraspoloženja, manje učestalosti osećanja sreće kao i veće učestalosti stresnih situacija. Poznati francusku psihoanalitičar Rakamje (P. C. Racamier) je opisao poremećaj afektivnog odnosa prema majci ili ocu kod 90% od 150 obolelih od tuberkuloze koje je posmatrao. Najčešće su to bili poremećeni odnosi u porodici u kojoj je majka predstavljala dominantnu stranu, a otac popustljivu i slabu (Jerotić V, 2016). Drugi autori su govorili o postojanju neurotične strukture ličnosti sa narcisoidnim, shizofrenim i depresivnim osobinama češće od histeričnih i opsesivno-kompulsivnih (Poro i sar., 1984, Christodoulou i sar., 1987). U novijoj literaturi su sa razvojem imunologije, prisutne studije koje putem imunoloških mehanizama objašnjavaju delovanje psihčkih faktora na tuberkulozu i efekte stresa na progresiju od infekcije ka bolesti (Schneiderman i sar., 2005, Shaaf i sar., 2009). Takodje, objašnjavaju i pojavu neuropsihijatrijskih poremećaja kao neželjenih događaja kod lečenja TB (Doherty i sar., 2013), kao i činjenicu da sama dijagnoza TB povećava rizik od mentalnih bolesti zbog stigme i socijalne izolacije povezane sa TB (Balaji i sar., 2013, Bender i sar., 2012, Pachi i sar., 2013).

Naša studija je pokazala da su oboleli od MDR-TB skoro tri puta češće doživeli stigmati povezanu sa TB u odnosu na kontrole u različitim aspektima društvenog života. TB je već opisana u literaturi kao bolest koja izaziva veliku patnju (Farmer i sar., 2005), uključuje duboke emocionalne doživljaje, otuđenje od članova porodice, izolaciju i stigmatizaciju (Macq i sar., 2006, Moya i sar., 2010). Stigma povezana sa TB je u mnogim publikacijama identifikovana kao glavna prepreka zdravstvenoj zaštiti i kvalitetu života obolelih kao i uspehu u zbrinjavanju tuberkuloze (Van Rie isar., 2008, Karim i sar., 2007, Heijnders i sar., 2006, Somma i sar., 2006, Westaway i sar., 1989, Barnhoom i sar., 1992). U mnogim

studijama identifikovana je povezanost stigme sa negativnim ishodom lečenja, jer je to prepreka u saradnji i komunikaciji obolelog sa zdravstvenom službom što često rezultira odlaganjem u traženju medicinske pomoći, odlaganju dijagnoze i lečenja, doprinosi prekidu lečenja, neuspehu lečenja, ponovnim lečenjima i pojavi rezistencije (Hejihders i sar., 2006, Peltzer i sar., 2012). U našoj studiji se slučajevi i kontrole značajno statistički značajno razlikuju u iskustvu boravka u bolnici tokom života što odgovara rezultatima različitih studija imajući u vidu visoku učestalost ozbiljnih komorbiditeta koji karakterišu ovu grupu bolesnika (Khanal i sar., 2017, Das i sar., 2014, Lonroth i sar., 2010, Duko i sar., 2015). U našoj studiji je bio zastupljen jako mali broj slučajeva i kontrola koji su boravili u ustanovama za smeštaj starijih lica, zatvorima, centrima za azil i slično za razliku od studija iz Etiopije u kojima je zastupljenost u zatvorima visoka da čini „skrivena epidemije“ (Biadglegne i sar., 2015), subsaharske Afrike (O’Grady i sar., 2011), Rusije, istočne Evrope (Winetsky i sar., 2012) i Kine (Wong i sar., 2008). Takodje, nije bilo ispitanika koji su bili smešteni u domovima za smeštaj starijih lica za razliku od zemalja kao što su Kina (Shishido i sar., 2003) i Indija (Chadha i sar., 2014). Prema rezultatima naše studije, prisustvo prethodnih lečenja i prekida u lečenju su statistički značajni faktori rizika povezani sa MDR-TB, dok je prekid u lečenju nezavisan faktor rizika. U literaturi su prekidi u lečenju tuberkuloze od strane obolelih poznati kao jedna od glavnih prepreka za eliminaciju tuberkuloze kao javnozdravstvenog problema (Lonrot i sar., 2010). Naši rezultati odgovaraju rezultatima mnogih drugih studija, sistematskih pregleda literature i meta-analiza. Rezultati sistematskog pregleda literature sa meta-analizom koja je obuhvatila 14 studija (Kibret i sar., 2017) pokazala je da je stopa uspeha lečenja MDR TB oko 60% a da je jako visok procenat obolelih koji prekidaju lečenje. Takodje, prema rezultatima studije iz Kine (Zhang i sar., 2016) sprovedene među obolelima od MDR TB 2012. i 2013. godine istorija prethodnih lečenja i odsustvo pridržavanje terapijskom režimu lečenja identifikovani su kao najznačajniji faktori rizika za MDR TB. Prema rezultatima naše studije, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je još jedan nezavisan faktor povezan sa MDR TB. Studija (Zhao i sar., 2015) sprovedena u Kini takođe je ukazala na to da pacijenti sa plućnom tuberkulozom koja je udružena sa HOBP imaju veću šansu za razvoj MDR-TB. U studijama sprovedenim u Švedskoj (Inghamar i sar., 2010) i Kini (Kim i sar., 2013) identifikovano je da su pacijenti sa HOBP i teškom opstrukcijom protoku vazduha kroz pluća imali stalno prisutno zapaljenje disajnih puteva što smanjuje odbrambene funkcije sluzokože, predispozirajući ove obolele za infekciju bacilima otpornim na lekove.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Stosic M, Vukovic D, Babic D, Antonijevic G, Foley KL, Vujcic I, Grujicic SS. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study. BMC Public Health. 2018 Sep 12;18(1):1114.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Faktori rizika za nastanak multirezistentne tuberkuloze: studija slučajeva i kontrola“ dr Maje Stošić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju zastupljenosti pojedinih socijalnih determinanti zdravlja kao faktora rizika za oboljevanje od multirezistentne tuberkuloze. Posebno treba istaći da je pokazano da su nizak mesečni prihod porodice, prekidi u lečenju, stigma, subjektivan osećaj tuge, upotreba sredstava za uspavljivanje i hronična opstruktivna bolest pluća nezavisni prediktori multirezistentne tuberkuloze. Rezultati istraživanja pružaju naučni osnov za sagledavanje multirezistentne tuberkuloze, ali i tuberkuloze uopšte u širem kontekstu, što doprinosi definisanju prioriteta i predlaganju multisektorskih mera i aktivnosti usmerenih na holistički pristup obolelom koji podrazumeva kako zaštitu zdravlja, tako i prava i položaja obolelih od ove bolesti. Ovo istraživanje podržava javno zdravstvene napore i nastojanja da se politike i resursi usmere na intervencije koje bi sprečile pojavu ovako teških formi bolesti i posledica koje one prouzrokuju u zdravstvenom sistemu i društvu kao celini.

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 Maje Stošić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.12.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Vesna Bjegović Mikanović

Prof. dr Vesna Kuruc

Doc. dr Isidora Vujčić

Mentor:

Prof. dr Dejana Vuković

Komentor:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić
