

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Косовска Митровица

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
АРХИВА
ПРИШТИНА

ПРИМЉЕНО: 30.06.2014			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
	Q5-1139		

На седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици, одржаној дана 27.05.2014 год. одлуком број 05-825, одређени смо за чланове Комисије за оцену урађене докторске дисертације под насловом: “Клиничко епидемиолошке карактеристике туберкулозе плућа на Косову и Метохији”, кандидата асс. мр. сци др Бисерке Ђ. Недељковић.

Након прегледаног материјала, Комисија у саставу:

1. Проф. др Милан Ранчић-председник,
2. Проф. др Биљана Крчић-члан
3. Проф. др Драган Микић-члан
4. Проф. др Благица Михаиловић-члан
5. Доц. др Драгиша Рашић-члан

Наставно-научном већу Медицинског факултета у Косовској Митровици подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ
о урађеној докторској дисертацији

I Преглед докторске дисертације

„Клиничко епидемиолошке карактеристике туберкулозе плућа на Косову и Метохији“ кандидата асс. др Бисерке Ђ. Недељковић достављена је у форми рукописа, илустрована је са 44 табеле и 15 графикана. На крају текстуалног дела је списак са 212 референци коришћене домаће и стране литературе.

II Приказ појединих делова докторске дисертације

Рукопис има седам поглавља: увод, циљеви истраживања, методологија истраживања, резултати, дискусија, закључци и литература.

У **Уводу** кандидат циљано описује проблематику која је суштина докторске дисертације. Користећи савремене литературне податке, кандидат опсежно, јасно и прецизно излаже дефиницију и терминологију туберкулозе, епидемиологију, етиологију и патогенетске механизме настанка туберкулозе, патохистолошке и патоморфолошке промене, клиничку слику обољења, дијагностику и диференцијалну дијагнозу, профилаксу и терапијски приступ уз добро дефинисан научни, медицински и друштвени значај проблема због којег је и спроведено истраживање.

Поглавље **Циљеви** садржи прегледно и концизно дефинисане циљеве истраживања, полазећи од учесталости и значаја овог обољења, као и од чињенице да је након 1999 године, присуство туберкулозе у популацији Косова и Метохије, недовољно истраживано и акцептирано а да су тек подаци од 2010 године делимично валидни откако је Здравствени центар у Косовској Митровици изабран за Регионални центар за лечење туберкулозе.

Постављено је седам главних циљева истраживања како би се јасно дефинисала улога појединих фактора ризика и коморбидитета, клиничких, социодемографских, бактериолошких и биохемијских карактеристика на обољевање, ток и успешност лечења туберкулозе плућа као и проценила ефикасност појединих дијагностичких и терапијских процедура уз препоруке за превенцију и рану детекцију овог обољења.

Методологија истраживања је треће поглавље рада ове дисертације у коме кандидат даје податке о субјектима и формираним групама у истраживачком процесу, времену, месту и протоколу истог. Формирана је студијска популација од 230 испитаника, оболелих од туберкулозе, са подручја Косова и Метохије. Анализирана су три временска периода у протеклих дванаест година : јануар 2002 - јануар 2004. , јануар 2007 - јануар 2009. и јануар 2012 - јануар 2014 године т.ј. поратни период а пре имплантације ДОТС споразума ; период првих резултата спровођења Националног програма и увођења савремених метода детекције и идентификације узročника уз могућност израде тестова резистенције на

антутуберкулотике ; период евалуације спроведених антитуберкулозних мера. Болесници из прва два периода су изабрани методом случајног избора, а последњи посматрани период је проспективна студија при чему је искључујући фактор при одабиру студијске популације, било дијагностификовање неког другог плућног обољења нетуберкулозне етиологије. Исцрпна анамнеза је обухватала податке о општим и функционалним симптомима и евентуалним предходним манифестацијама овог обољења као и податке о придруженим болестима које погодују појави туберкулозе, професији, социјалном статусу, навикама а посебно о могућем извору инфекције и о начину откривања болести.

Клинички прегледи су подразумевали мултидисциплинарни дијагностички приступ тако да је статус комплетан да задовољава сва актуелна достигнућа у дијагностици плућних обољења. У испитиваној групи оболелих од туберкулозе анализирани су следећи клинички параметри : индекс телесне масе (рачунато према формули kg/m^2), клиничко-радиолошка проширеност болести, бактериолошки налаз спутума, хематолошки и биохемијски прегледи који су подразумевали рутинске лабораторијске варијабле, првенствено са аспекта спровођења терапије као и вредности серумских маркера неспецифичне инфламаторне активности организма (СЕ, ЛЕ, СРР, фибриноген).

Радиолошке промене су класификоване као минималне (захватање сегмента без каверне), умерено проширене (захватање лобуса без каверне), веома проширене (појединачне, кавернозне промене једнострано у оквиру једног или два лобуса или обострано у плућима) и екстензивне (мултикавернозне, једностране или обостране промене у плућима које се карактеришу системом шупљина).

Степен радиолошке проширености плућне туберкулозе (на почетку иницијалне фазе и на крају продужне фазе) одређиван је скор системом по Snideru и сарадницима, где је свако плућно крило подељено на трећине и свако од њих бодовано на четворостепеној скали од 0 до 3 поена, са максималним скором од 18 поена.

Наведени су неинванзивни и инванзивни дијагностички поступци , детаљно је описано бактериолошко и патохистолошко испитивање болесничког материјала као и савремене методе детекције узročника са могућношћу израде тестова резистенције на терапију. Статистичка анализа је исцрпна и адекватна врсти испитивања, типу и врсти података као и захтевима истраживања.

Поглавље **Резултати** је четврто поглавље ове дисертације подељено у четири дела: социодемографске карактеристике испитаника, клиничке карактеристике испитаника, бактериолошко, биохемијско и радиолошко праћење тока болести, процена успешности дијагностичких и терапијских процедура. Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани путем 44 табеле и 15 графикана.

У првом делу резултата описане су социодемографске карактеристике испитаника : пол, старост, занимање, место становања. Показано је да је туберкулоза болест мушке популације у најпродуктивнијем животном добу, осим у најмлађој добној групацији до 24 године старости у трећем анализираном периоду, највећи број оболелих је међу физичким радницима и пензионерима у првом а незапосленима у другом и трећем као и да најмање оболевају ученици и студенти као и здравствени радници у сва три испитивана периода.

У другом делу дате су клиничке карактеристике испитаника : анамнестички подаци, клинички налаз, физичке карактеристике, штетне навике, коморбидитети, радиолошки налаз, хематолошки и биохемијски параметри, бактериолошки и патохистолошки налаз и терапијски третман оболелих.

У резултатима истраживања позитивна породична анамнеза на туберкулозу у смислу контакта са оболелим (сви су откривени обрадом контакта у породицама оболелог) регистрована је код испитаника у првом и другом анализираном периоду а у униваријантном логистичком моделу, ни један фактор се није издвојио као значајан ризик за обољевање путем контакта.

Што се тиче склоности штетним навикама оболелих од туберкулозе плућа, Ни-квадрат тестом утврђена је значајност разлике учесталости прекомерне конзумације алкохола између првог и другог ($p=0,02$) као и првог и трећег ($p=0,01$) испитиваног периода те је прекомерна конзумација алкохола карактеристика скоро 1/3 испитаника у другом и трећем испитиваном периоду.

Сагледавањем пушачке навике испитиваних пацијената по групама, дистрибуција пушења је била слична у сва три периода те није нађена статистички сигнификантна разлика по

учесталости пушења по испитиваним периодима то јест активни пушачи су чинили скоро половину оболелих од туберкулозе плућа.

Болести кардиоваскуларног система (углавном хипертензивна која је до хоспитализације оболелом непозната) су најчешће регистрован коморбитет међу болесницима у овом истраживању у сва три анализирана периода. Заступљеност хроничне опструктивне болести плућа најмања је у периоду 2002-2004. година са статистички сигнификантним порастом током 2012-2014 године и падом обољевања међу дијабетичарима.

Кашаљ је доминантан симптом, најдуже занемариван у периоду 2002-2004 година, током којег оболели кашљу, мршаве и зноје се ноћу дуже од 90 дана, алармантан симптом су хемоптизије које доводе оболелог лекару у просеку за 4 дана.

У односу на први посматрани период долази до статистички значајног пада броја оболелих који започињу лечење у одмаклим стадијумима болести а заступљеност екстензивних облика је ретка у трећем анализираном периоду. Уочена је статистички значајна разлика у присуству кавитарне туберкулозе у испитиваним периодима ($p=0,003$) која указује на опадање кавитарних облика код оболелих од првог до трећег испитиваног периода. Обостране кавитације има највећи број оболелих у периоду 2002-2004. година ($p=0,001$) а даља анализа показала је нагло опадање обостраних кавитација у наредним испитиваним периодима као и да се сви кавитарни облици туберкулозе плућа, региструју првенствено код испитаника мушког пола у сва три анализирана периода док их у другом и трећем периоду нема код жена.

Поређењем фактора ризика и коморбидитета са радиолошком раширеношћу плућних промена и присуством кавитација у плућима, т.ј. са тежином плућне туберкулозе, утврђена је ниска заступљеност штетних навика и придружених болести код испитаника са почетним облицима плућне туберкулозе, која се није значајније разликовала током испитиваних периода. Уочен је нагли пораст броја оболелих са већим, лобарним специфичним променама као и кавитарних облика међу алкохоличарима у другом и трећем испитиваном периоду са значајношћу разлике на нивоу $p=0,05$. Навика пушења цигарета заступљена је код оболелих од свих облика плућне туберкулозе у испитиваним периодима а посебно међу болесницима са одмаклим облицима који су дугогодишњи пушачи.

Обостране кавитације има значајан број оболелих са придруженим кардиоваскуларним болестима у другом и ХОБП, у трећем анализираном периоду у коме је и значајан број алкохоличара.

Униваријантним логистичким моделом анализирани су предиктори обољевања од тежих, кавитарних облика плућне туберкулозе (пол, занимање, штетне навике, пушачни стаж, број попушених цигарета на дан, коморбидитети) и резултати су показали следеће:

- у првом испитиваном периоду тежак физички рад који повећава вероватноћу више од 8 пута као и пушачи, а посебно они који пуше више од 20 цигарета на дан имају статистички значајан ризик за обољевање од тежих, кавитарних облика плућне туберкулозе док су се као протективни фактори издвојили : женски пол, дијабет, и присуство кардиоваскуларних болести

-у другом испитиваном периоду као фактори ризика се издвајају пушење и број попушених цигарета као и у трећем где се уз пушење издвојио и алкохолизам.

У даљем току истраживања упоређивана је радиолошка проширеност плућних промена и тежина плућног обољења са иницијалном бациларношћу и порастом култура.

Резултати показују да иницијална бациларност спутума расте са радиолошком проширеношћу промена и присуством кавитација тако да се број директном бацилоскопијом спутума, позитивних значајно разликовао између првог и другог испитиваног периода ($p=0,0002$) као и да се код оболелих од плућне туберкулозе са почетним, минималним променама бележи пораст броја иницијално бациларних.

У трећем делу праћен је ток лечења бактериолошки, радиолошки скоровањем по Snideru и вредностима неспецифичних, серумских маркера инфламације. Нумеричким скором радиолошке проширености специфичних плућних промена по Снидеру и сарадницима регистрован је просечно висок иницијални степен радиолошке проширености плућне туберкулозе 6.35 ± 3.08 у првом, 6.48 ± 3.54 у другом и 5.29 ± 3.77 скор поена у трећем периоду без статистички сигнификантне разлике по анализираним периодима.

Иницијалне вредности неспецифичних, системских маркера инфламације, хематолошке (седиментација еритроцита, број леукоцита) и биохемијске (фибриноген, CRP) код оболелих од туберкулозе на пријему, упоређиване су са радиолошком проширеношћу

плућних промена, присуством кавитација у плућима као и са степеном радиолошке раширености плућних промена скоровањем по Снидеру.

Поређењем вредности неспецифичних, маркера системске инфламације на пријему у односу на проширеност плућних промена у сва три анализирана периода утврђено је значајно повећање вредности свих маркера системске инфламације са напредовањем болести на нивоу статистичке значајности $p < 0.001$ а Вилкоксон-ов тест ранга је показао значајно више вредности свих маркера системске инфламације код промена са кавитацијама у односу на промене без кавитација у свим периодима.

У четвртом делу процењена је успешност примењене терапије и дате су корелационе анализе успешности терапије у односу на вредности неспецифичних, маркера инфламације, бактериолошки статус, радиолошки скор, клиничке и социодемографске карактеристике испитаника.

Поређење иницијалних вредности неспецифичних, маркера инфламације са њиховим вредностима након завршетка антитуберкулозне терапије, Вилкоксон-овим тестом ранга утврђено је значајно смањење вредности свих системских маркера инфламације након завршетка лечења на нивоу значајности $p < 0,001$. Применом скоринг система по Snider-у одређен је нумеричко/квантитативни однос радиолошких промена на ПА снимцима грудног коша на пријему и упоређиван са радиолошким скором након завршетка терапије и утврђено тестом ранга да су се вредности Snider радиолошког скорa на крају лечења значајно смањиле.

У даљем истраживању испитивана је корелација иницијалних вредности маркера инфламације са вредностима Snider радиолошког скорa на пријему и коефицијенти просте линеарне корелације су показали позитивност на нивоу значајности $p < 0,001$ са вредностима радиолошког скорa, а која је најинтензивнија између фибриногена и CRP-a.

Корелација вредности маркера инфламације и Snider радиолошког скорa након завршетка лечења је позитивна између свих маркера и радиолошког скорa на крају лечења а најјачег интензитета је између CRP-a и Snider скорa као и фибриногена и Snider скорa.

Даљом анализом упоређиване су средње вредности и стандардне девијације, разлика маркера инфламације на почетку и крају лечења са разликом вредности радиолошког

скора на почетку и крају лечења и утврђено да је од испитиваних маркера системске инфламације, статистичку значајност показао CRP чиме је указано да смањење вредности овог маркера корелише са редукцијом радиолошких промена на крају лечења.

У процени успешности антитуберкулозне терапије упоређиване су средње вредности и стандардне девијације као и медијане и интеркварталне разлике временског периода негативизације спутума, детектоване микроскопијом и порастом културе изражене у данима као и укупног времена узимања антитуберкулозне терапије.

Резултати показују да је код испитаника забележена значајно дужа конверзија спутума директном бацилоскопијом у периоду 2007-2009 године, када је просечна брзина негативизације спутума износила 58 дана као и укупног времена узимања АТЛ терапије од 205 дана а применом Крускал-Валисовог теста утврђен је ниво значајности $p < 0,001$ у односу на први и трећи период.

Униваријантним логистичким моделом испитивани су предиктори за продужену негативизацију спутума (дуже од 58 дана) и нађено је следеће:

-у периоду 2002-2004.година , повишене вредности CRP на пријему повећавају шансу за дужим лечењем и то 3.5 пута, ниже вредности BMI (испод 18), фибриноген на пријему виши од 19 као и присуство обостраних кавитација, такође представљају фактор ризика за дуже лечење а уочено је да је женски пол заправо протективни фактор, односно да је лечење код жена у односу на мушкарце значајно краће.

-у периоду 2007-2009 година као сигнификантни фактори ризика за продужену конверзију издвајају се CRP на пријему , ниже вредности BMI и присуство обостраних кавитација а женски пол се издвојио као протективни фактор за дужину лечења

-у трећем испитиваном периоду, издвојиле су се високе вредности CRP-а на пријему, низак BMI и присуство обостраних кавитација .

Просечно умањење Снидеровог скора током терапије код наших болесника, указује да је радиолошка регресија плућних промена последица дејства антитуберкулотика а статистички је значајно зависна од степена иницијалне екстензивности специфичних плућних промена.

Највећи проценат болесника у сва три анализирана периода је био излечен од чега је највећи проценат успешно излечених био у периоду 2007.-2009. и то статистички значајно више него у првом периоду ($p=0.02$) и трећем периоду ($p=0.002$).

Кандидат у поглављу **Дискусија** анализира и дискутује добијене резултате истраживања и упоређује их са литературним подацима истраживања других аутора из ове области. Кометарише социодемографске карактеристике студијске популације, дискутује клиничке манифестације болести у студијској популацији и процењује успешност појединих дијагностичких процедура као и зависност успешности лечења од појединих социодемографских, клиничких и бактериолошких карактеристика оболелих од туберкулозе плућа. Коментари добијени резултатима су језгровити а начин приказивања чини их прегледним и разумљивим. У току дискусије упоређује резултате сопственог истраживања са другим студијама и истраживањима других аутора. Анализом добијених резултата може се рећи да су резултати добијени овим истраживањем у сагласности са налазима већине аутора који се баве овом проблематиком.

У поглављу **Закључци** кандидат прецизно и јасно конципира закључке на основу постављених циљева и добијених резултата свог истраживања. Сви постављени циљеви истраживања потврђени су што представља допринос у дефинисању фактора који утичу на обољевање и успешност лечења туберкулозе плуће и примењиви су у пракси а међу њима се нарочито истичу :

- највећи број оболелих је међу незапосленима а најмањи код здравствених радника
- кашаљ је најдуже занемариван симптом, испитанике лекару доводе хемоптизије у просеку за 3 дана, отежано дисање 8 и бол у грудима након којег се лекару обраћа у просеку за 10 дана
- сви кавитарни облици туберкулозе плућа се региструју првенствено код испитаника мушког пола, обостраних кавитација нема међу женама
- фактори ризика за обољевање од тежих облика плућне туберкулозе су: пушење цигарета и прекомерна конзумација алкохола

-код дијабетичара се налази ниска заступљеност одмаклих облика туберкулозе за разлику од оболелих од хроничне опструктивне болести плућа где је број обостраних кавитација далеко већи.

-постоји позитивна корелација између фибриногена на почетку лечења и степена раширености плућних промена а у повољном току лечења иницијално повишене серумске вредности фибриногена, се до краја лечења у потпуности нормализују

-постоји зависност CRP-а од екстензивности специфичних плућних промена, посебно код присуства каверни где је вредност CRP-а вишеструко увећана, а уједно смањење вредности овог маркера корелише са редукцијом радиолошких промена на крају лечења

-ризикофактори за продужену конверзију спутума су : високе вредности биомаркера инфламације CRP-а, ниже вредности BMI-а и присуство обостраних кавитација.

Кандидат у поглављу **Литература** наводи списак референци из стране и домаће литературе а која је већином новијег датума и излаже је према редоследу појављивања у тексту рада.

III Значај и допринос докторске дисертације

Докторска дисертација „Клиничко епидемиолошке карактеристике туберкулозе плућа на Косову и Метохији,, кандидата асс. др Бисерке Ђ. Недељковић урађена је у складу са образложењем које је дато у пројекту и циљевима рада. Испоштовани су сви принципи научно истраживачког рада и садржи све елементе неопходне за истраживања која су постављена као циљ. Ова докторска дисертација је стручни и научни допринос у дефинисању фактора који доводе до обољевања од туберкулозе плућа и слабијег одговора на терапију и представља смерницу да се ови фактори заобиђу и да се болесници адекватно и правовремено лече.

IV Мишљење комисије и коначна оцена урађене докторске дисертације

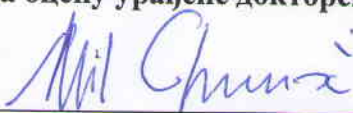
Комисија је након анализе поднетог рада констатовала да докторска дисертација „Клиничко епидемиолошке карактеристике туберкулозе плућа на Косову и Метохији,, кандидата асс.др Бисерке Ђ. Недељковић на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији и да је адекватно спроведено. Добијени резултати су прегледни,

јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању третиране проблематике.

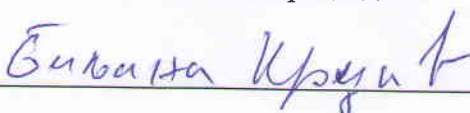
Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Бисерке Ђ. Недељковић под насловом „ **Клиничко епидемиолошке карактеристике туберкулозе плућа на Косову и Метохији,**„ представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за дефинисање утицаја ризикофактора и придружених болести на обољевање и клинички ток туберкулозе плућа, и препоручљива за примену у клиничкој пракси.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу, Медицинског факултета, Универзитета у Приштини да докторску дисертацију кандидата др Бисерке Ђ. Недељковић под насловом „ Клиничко епидемиолошке карактеристике туберкулозе плућа на Косову и Метохији „ као и овај извештај, прихвати и проследи у даљи поступак за јавну одбрану

Комисија за оцену урађене докторске дисертације :



1. Проф. др Милан Ранчић-председник



2. Проф. др Биљана Крчић-ментор и члан



3. Проф. др Драган Микић-члан



4. Проф. др Благица Михаиловић-члан

5. Доц. др Драгиша Рашић-члан