

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28. 04. 2016. godine, broj 5940/4 imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv hepatitis B kod osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama”**

kandidata mr sc. dr Milene Kanazir, zaposlene u Institutu za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic Batut”, kao lekar specijalista epidemiologije. Mentor je doc. dr Darija Kisi Tepav evi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Tatjana Pekmezovi , redovni profesor na Katedri epidemiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Nataša Maksimovi , docent na Katedri epidemiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Zorana Gledovi , redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicnskog fakulteta slede i

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sc. dr Milene Kanazir napisana je na 81 strani i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 grafikona i 16 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **Uvodu** su na sistematičan način opisane opšte karakteristike infekcije izazvane virusom hepatitisa B (HBV), kao i globalno opterećenje ovom bolešću i njen epidemiološki značaj. Detaljno je opisana građa virusa, antigenska struktura i njegove imunološke karakteristike. Pregledno je prikazana klinička slika akutne i hronične HBV infekcije, kao i patohistološke promene u ćelijama jetre. Jedan deo odnosio se na dijagnostičke procedure, a pre svega na interpretaciju prisustva specifičnih antigena i antitela u krvi, kao i na opis terapijskih mogućnosti. Epidemiološke karakteristike hepatitisa B prikazane su kroz sistematičan opis učestalosti i rasprostranjenosti ovog oboljenja. Takođe, izneti su i podaci o osetljivosti, otpornosti, rezervoarima, putevima prenošenja i inkubacionom periodu. Opisane su mogućnosti prevencije hepatitisa B, sa posebnim osvrtom na isticanje značajne specifične prevencije. U tom smislu, prvo je opisan istorijat razvoja HBV vakcine, vrste vakcina koje su u upotrebi, sve do opisa najsavremenijih vakcinalnih formula, koje još uvek nemaju široku primenu. Istaknut je značaj uvođenja ove vakcine u obavezni program sve dece određenog uzrasta, kao i kategorija eksponiranih VHB, sa posebnim osvrtom na grupu lica zaposlenih u zdravstvenim ustanovama.

**Ciljevi rada** su precizno i jasno definisani. Uključuju procenu prevalencije vakcinacije protiv hepatitisa B u grupi osoba zaposlenih u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Beogradu, kao i ispitivanje znanja, stavova i ponašanja ovih osoba u vezi sa vakcinacijom protiv navedenog oboljenja. Poseban cilj ovog istraživanja odnosio se na ispitivanje faktora koji imaju značajnu nezavisnu prediktivnu vrednost u proceni vakcinalnog

statusa povezanog sa imunizacijom protiv hepatitisa B kod osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je opisan na in selekcije ispitanika u istraživanje, uz precizno navo enje kriterijuma za uklju ivanje i isklju ivanje iz studije. Tako e, navedeni su i kriterijumi na osnovu kojih je procenjena potrebna veli ina uzorka. U ovom delu disertacije je sistemati no opisan i instrument merenja - strukturirani upitnik koji se koristio za prikupljanje podataka. Prvi deo upitnika obuhvatio je socijalno-demografske karakteristike ispitanika: pol, uzrast, bra ni status, obrazovanje, zanimanje, tip radnog mesta i ukupan broj godina radnog staža. Drugi deo je sadržao pitanja o znanju o hepatitisu B. Ovaj upitnik se sastojao iz 28 pitanja, podeljenih u 4 celine: prvi deo (16 pitanja) se odnosio na prirodu oboljenja i na in prenošenja HBV, drugi deo (6 pitanja) na simptome i komplikacije, tre i deo (4 pitanja) na preveneciju, a etvrti deo (2 pitanja) na mogu nost le enja ovog oboljenja. Detaljno je opisan na in skorovanja upitnika, mogu i raspon vrednosti, kao i na in tuma enja dobijenih rezultata. Tre i deo instrumenta merenja sadržao je pitanja koja su se odnosila na vakcinalni status ispitanika povezanog sa imunizacijom protiv hepatitisa B, kao i niz pitanja koja su se odnosila na mogu nosti i u estalost dolaženja u kontakt sa krvlju i krvnim derivatima na radnom mestu, u estalost zadobijanja ubodnih rana i/ili posekotina na radnom mestu, kao i subjektivnu percepciju rizika za dobijanje hepatitis B infekcije. etvrti deo primenjenog instrumenta merenja predstavljale su pojedina ne skale za i protiv imunizacije u vezi sa HBV. Skala kojom su se procenjivali potencijalni razlozi za vakcinisanje protiv hepatitisa B sadržala je 13, a skala kojom su se procenjivali potencijalni razlozi protiv ove imunizacije sadržala je 15 pitanja. Za svaki potencijalni razlog za i protiv vakcinisanja ponu eni su odgovori graduisani na sedmo-stepenoj Likertovoj skali, a raspon odgovora se kretao od 1 (navedeni razlog nije bitan za donošenje odluke o vakcinisanju) do 7 (navedeni razlog je bio jako bitan za donošenje odluke o vakcinisanju). Za svaki od potencijanih razloga ra unala se srednja vrednost doprinosa u odluci za i protiv vakcinisanja i procenjivalo se koji od njih je imao najve i zna aj u donošenju odluke u posmatranom uzorku ispitanika. Tako e, skorovanje ovih skala je ura eno i za svaki specifi ni domen. U cilju procene individualne adherentnosti ispitanika prema imunizaciji i pridržavanju zakonskih

odredbi, koristila su se i dva dodatna pitanja, koja su se odnosila na to da li se ispitanici vakcinišu protiv gripa i da li tokom vožnje automobilom redovno vežu sigurnosni pojas. U ovom poglavlju detaljno je opisana i korišćena statistička analiza.

U poglavlju **Rezultati** sistematično i pregledno 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 110 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Ovo istraživanje je pokazalo da je prevalencija vakcinacije protiv hepatitisa B u posmatranoj kohorti iznosila 66,2%. Većina vakcinisanih radnika zaposlenih u KCS je dobilo tri doze vakcine protiv hepatitisa B, dok je njih 14,6% primilo manje od tri doze ove vakcine. U ukupnom uzorku prevalencija osoba koje su bile kompletno vakcinisane iznosila je 53,7%. Faktorska analiza primenjenih instrumenata merenja potvrdila je petofaktorski model za Upitnik za procenu razloga protiv vakcinisanja, kao i trofaktorski model za Upitnik za procenu razloga za vakcinisanje. U ispitivanoj kohorti zdravstvenih radnika domeni razloga protiv vakcinisanja bili su sledeći: Strah od bolesti, Znanje o bolesti, Socijalni uticaji, Dostupnost zdravstvene službe i Negiranje rizika za infekciju. Takođe, domeni razloga za vakcinisanje su bili sledeći: Strah od bolesti, Znanje o bolesti i Socijalni uticaji. Rezultati eksplanatorne faktorske analize upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B, su pokazali da navedenih pet domena u okviru upitnika za procenu razloga protiv vakcinisanja protiv hepatitisa B objašnjavaju 73,9% potencijalnih razloga za ovu odluku. Kada se analizirao upitnik za procenu razloga za vakcinisanje protiv hepatitisa B, rezultati istraživanja identifikovali su tri domena koja su objasnila 65,8% potencijalnih razloga za ovu odluku. U studiji je računat i ukupan skor znanja o HBV, koji je pokazao da je najveći broj (15,9%) ispitanika imao vrednost skora znanja 23/30, dok je 84,1% imalo vrednosti ovog skora > 21. Nešto više od 5% ispitanika u studiji je takođe odgovorilo na sva pitanja i imalo je

maksimalnu vrednost skora 30. Sa druge strane, njih 2 (0,6%) je ta no odgovorilo na samo jedno pitanje. Oko 2% ispitanika je imao vrednosti ovog skora 10.

Rezultati multivarijantne regresione analize u ovom istraživanju pokazali su da su nezavisnu prediktivnu vrednost vakcinalnog statusa ispitanika imale sledeće varijable: zanimanje (lekari u odnosu na administrativne radnike, sanitarne radnike i ostale), dužina radnog staža, izlaganje krvi u poslednjoj godini, vakcinacija protiv gripa, korišćenje sigurnosnog pojasa tokom vožnje automobilom i ukupan skor znanja o HBV. Studija je pokazala da su lekari imali 3,41 puta veći u šansu da budu vakcinisani protiv hepatitisa B, u odnosu na administrativne radnike, pomoćno osoblje i ostale. Takođe, pokazano je da se sa svakom godinom radnog staža za 5% smanjivala verovatnoća da ispitanik bude vakcinisan protiv hepatitisa B. Nezavisnu prognostičku vrednost pokazala je i varijabla „izlaganje krvi u poslednjoj godini“ i uteno je da su oni koji su u poslednjih godinu dana bili izloženi krvi i derivatima krvi 6-10 puta, imali 3,67 puta veći u šansu da budu vakcinisani, u odnosu na one ispitanike koji u prethodnoj godini nisu imali kontakt sa ovim infektivnim materijalima. Nakon kontrole svih potencijalnih pridruženih varijabli koje mogu uticati na ishodnu varijablu, rezultati u disertaciji su ukazali na činjenicu da je ukupan skor znanja o HBV imao nezavisnu prognostičku vrednost u predikciji HBV vakcinalnog statusa u ispitivanoj kohorti. Registrovano je da je sa svakim bodom skora znanja o HBV verovatnoća vakcinisanja protiv ovog oboljenja rasla za 10%.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Rezultati disertacije ukazali su da je prevalencija vakcinacije protiv hepatitisa B u posmatranoj kohorti iznosila 66,2%. Prema procenama SZO, obuhvat vakcinacijom protiv hepatitisa B u grupi zdravstvenih radnika se značajno razlikuje u različitim delovima sveta (Prüss-Ustün A i sar, 2005). Najniža prevalencija ove vakcinacije se beleži u zemljama u razvoju, kao što su Uganda (5%), Gruzija (12%), Kenija (13%), Egipat (16%) i Nigerija (18%). Sa druge strane, najviše stope obuhvata ovom vakcinacijom među zdravstvenim radnicima registrovane su u razvijenim zemljama zapadne i severne Evrope, severne Amerike, zatim u Australiji i na Novom Zelandu, gde je oko dve trećine zdravstvenih radnika imunizovano protiv ove bolesti (Prüss-Ustün A i sar., 2005; Galanakis E i sar., 2014;

Topuridze M i sar., 2010; Loulergue P i sar., 2009). Analiza rezultata pore enja grupa ispitanika koji jesu i koji nisu vakcinisani protiv hepatitisa B pokazala je da su vakcinisani ispitanici bili statisti ki zna ajno mla i, kao i da su imali zna ajno manje godina ukupnog ranog staža, što je u skladu sa rezultatima iz istraživanja koja su se bavila ovom problematikom (Galanakis E i sar., 2014; Topuridze M i sar., 2010). Kao potencijalno objašnjenje ovakvog nalaza navodi se intenzivnija edukacija zdravstvenih radnika za vreme njihovog školovanja u pogledu zna aja specifi ne prevencije ovog infektivnog oboljenja. Tako e, neki autori isti u i veliki doprinos uvo enja obavezne vakcinacije studenata fakulteta zdravstvenih delatnosti, u pove anju stepena akceptabilnosti mla e populacije zdravstvenih radnika prema ovoj vakcini (Batra V i sar., 2015).

Analiziranje u estalosti profesionalnih povreda visokog rizika za nastanak HBV infekcije, u ispitivanom uzorku ispitanika, pokazalo je da je oko 85% ispitanika imalo direktan kontakt nezašti ene kože ili sluzokože sa krvlju i/ili krvnim derivatima u poslednjih godinu dana, dok je njih više od tre ine imalo više od 15 ovakvih ekspozicija u posmatranom vremenskom periodu. Tako e, ova analiza je pokazala da je više od polovine ispitanika u našem uzorku imalo ubodne rane i/ili posekotine zadobijene na radnom mestu u toku prehodnih godinu dana, dok je njih više od etvrtine prijavilo više od dve ovakve povrede. Visoka u estalost rizi nog povre ivanja na radnom mestu je zabeležena i u drugim studijama i kretala se u rasponu od 40% do 90% (Lewis JD i sar., 2015). Tako e, pretpostavlja se da je broj ovakvih povre ivanja višestruko ve i, nego što se to zvani no prijavljuje i registruje. Rezultati studija sprovedenih u SAD-u, u kojima se prose no godišnje beleži oko 180.000 perkutanih intrahospitalnih povreda zdravstvenih radnika, procenjuju da se broj neprijavljenih perkutanih izloženosti u ovoj profesionalno eksponiranoj grupi, kre e u rasponu od 40% do 70% (Gershon RR i sar., 2007).

Rezultati istraživanja su pokazali da su lekari imali više od 3 puta ve u verovatno u da budu vakcinisani protiv heptaitisa B u odnosu na administrativne radnike, pomo no osoblje i ostale, što je u skladu sa nalazima u drugim studijama, koje su tako e lekarsku profesiju identifikovali kao nezavistan prognosti ki faktor pozitivnog HBV vakcinalnog statusa

(Doebbeling BN i sar., 1996, Pathak R i sar., 2013; Adekanle O i sar., 2015; Karaivazoglou K i sar., 2014.). Tako e, godine radnog staža su prikazene kao nezavisni prediktori vakcinalnog statusa, gde je uo eno da se sa svakom godinom radnog staža smanjivala verovatno a da ispitanik bude vakcinisan protiv hepatitisa B za 5%. Kao mogu e objašnjenje ovakvog inverznog nalaza bolje akceptabilnosti prema ovoj vakcini, u odnosu na godine života, koji je zapažen i u drugim istraživanjima, navode se intenzivniji edukativni programi kada je u pitanju prevencija hepatitisa B poslednjih godina (Doebbeling BN i sar., 1996, Pathak R i sar., 2013). U analiziranju prediktivnih faktora vakcinalnog statusa, nezavisnu prognostiku vrednost pokazala je i varijabla „izlaganje krvi u poslednjoj godini“ i uo eno je da su oni koji su u poslednjih godinu dana bili izloženi krvi i derivatima krvi 6-10 puta imali skoro 4 puta ve u šansu da budu vakcinisani u odnosu na one ispitanike koji u prethodnoj godini nisu imali kontakt sa ovim infektivnim materijalima. Rezultati drugih istraživanja koja su se bavila ovom problematikom, tako e su pokazala da je u stalost profesionalnih ekspozicija visokog rizika jedan od najzna ajnih prediktivnih faktora HBV vakcinalnog statusa u ovoj specifi noj kohorti ispitanika (Doebbeling BN i sar., 1996, Pathak R i sar., 2013). Nakon kontrole svih potencijalnih pridruženih varijabli koje mogu uticati na ishodnu varijablu, u studiji je istaknuto da je ukupan skor znanja o HBV imao nezavisnu prognostiku vrednost u predikciji HBV vakcinalnog statusa u posmatranoj kohorti. Rezultati mnogobrojnih studija tako e su ukazali da je ve i nivo znanja o HBV i na inu njegovog prenošenja, kao i mogu nosti prevencije infekcije u direktnoj povezanosti sa pozitivnim li nim stavom o vakcinaciji (Doebbeling BN i sar., 1996, Pathak R i sar., 2013; Mengal HU i sar., 2008; Bradley N i sar., 1996).

#### **D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije**

Kisi Tepav evi D\*, Kanazir M\*, Gazibara T, Mari G, Maksimovi N, Lon arevi G, Pekmezovi T. Predictors of Hepatitis B vaccination status in health care workers in Belgrade, Serbia, December 2015. Eurosurveillance, in press. (\*equal contribution). IF=5,983

## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Ispitivanje prediktora vakcinalnog statusa povezanog sa imunizacijom protiv Hepatitisa B kod osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama**” mr sc. dr Milene Kanazir predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju faktora koji imaju nezavisnu prognostičku vrednost u proceni HBV vakcinalnog statusa u posmatranoj kohorti. Rezultati istraživanja su po prvi put ukazali na obuhvat vakcinacijom protiv hepatitisa B u grupi osoba koje su zaposlene u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Beogradu. Takođe, imaju u vidu da ova kohorta predstavlja vulnerabilnu grupu za nastanak infekcije izazvane HBV, saznanja o identifikaciji faktora koji mogu da utiču na odluku o vakcinaciji, koja su pružili rezultati studije, imaju veliki javno-zdravstveni značaj. Naime, zabeležena prevalencija vakcinacije u ispitivanoj kohorti ispitanika od 66,2%, sa proporcijom kompletno vakcinisanih od 53,7% ukazuje na suboptimalan nivo adhezije i preferencije za ovu obaveznu imunizaciju u okviru epidemioloških indikacija. Ovakva vrsta saznanja ima veliku praktičnu vrednost u skretanju pažnje na potrebu za unapređenjem kvaliteta edukacije i nadzora nad imunizacijom osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama, u našoj sredini. Takođe, identifikacijom nezavisnih prediktora odluke o nevakcinisanju protiv hepatitisa skrenula se pažnja na specifičan profil grupe zdravstvenih radnika za koji bi trebalo intenzivirati i/ili adaptirati promotivne i edukativne aktivnosti usmerene ka povećanju obuhvata vakcinacijom protiv hepatitisa B.

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 i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, imaju u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr sc. dr Milene Kanazir i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.



U Beogradu, 30. 06. 2016.

lanovi Komisije:

---

Prof. dr Tatjana Pekmezovi

---

Doc. dr Nataša Maksimovi

---

Prof. dr Zorana Gledovi

Mentor:

---

Doc. dr Darija Kisi Tepav evi