

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Maja B. Stošić

**FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK
MULTIREZISTENTNE TUBERKULOZE:
STUDIJA SLUČAJEVA I KONTROLA**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Maja B. Stošić

**RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-
RESISTANT TUBERCULOSIS:
A CASE-CONTROL STUDY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR:

Prof. dr Dejana Vuković, Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Vesna Bjegović Mikanović, Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Isidora Vujčić, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Vesna Kuruc, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Medicinski fakultet u Novom Sadu

Datum odbrane:

Želela bih da izrazim posebnu zahvalnost:

Prof. dr Dejani Vuković

Prof. dr Sandri Šipetić Grujičić

Dr Nataši Lazarević

Prof. dr Gordani Radosavljević Ašić

Prof. dr Viktoriji Cucić

Lekarima pneumoftiziolozima koji su učestvovali u realizaciji istraživanja

Ispitanicima koji su učestvovali u istraživanju

Suprugu, deci i prijateljima

FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK MULTIREZISTENTNE TUBERKULOZE: STUDIJA SLUČAJEVA I KONTROLA

SAŽETAK

Uvod: U većini studija identifikovano je da je neadekvatna terapija glavni uzrok nastanka multirezistentne tuberkuloze (MDR-TB) tj. tuberkuloze (TB) izazvane sojem bakterije *Mycobacterium tuberculosis* koji je rezistentan na izoniazid i rifampicin. Međutim, najnovija istraživanja ukazuju da brojne socijalne determinante doprinose pojavi MDR-TB. Cilj ove studije je bio da se identifikuju nezavisni faktori za nastanak MDR-TB kod obolelih od TB.

Metod: Studija slučajeva i kontrola je sprovedena od 1. septembra 2009. do 1. juna 2014. godine u 31 zdravstvenoj ustanovi u Srbiji u kojoj su se lečili oboleli od MDR-TB i TB. Rezistencija na rifampicin i izoniazid je dijagnostikovana korišćenjem čvrstih ili tečnih medijuma ili izvođenjem molekularnog testa za detekciju TB DNK. Oboleli od MDR-TB (31 ispitanik) mešovani su prema datumu hospitalizacije sa kontrolama (osobe sa TB - 93 ispitanika). Podaci su prikupljeni korišćenjem upitnika putem intervjua licem u lice. Univarijantna (ULRA) i multivarijantna logistička regresiona analiza (MLRA) su korišćene za identifikaciju značajnih nezavisnih faktora povezanih sa MDR-TB.

Rezultati: U studiji je učestvovalo ukupno 124 ispitanika, 31 oboleli i 93 kontrole. Prema rezultatima ULRA sa multirezistentnom tuberkulozom su bile statistički značajno povezane sledeće varijable: mesečni prihod porodice (OR = 5.00, CI = 1.74-14.35), upotreba sredstava za uspavlјivanje (OR = 3.39, CI = 1.32-8.67), upotreba smirujućih sredstava (OR = 3.89, CI = 1.53-9.86), prisustvo subjektivnog osećaja nervoze (OR = 3.34, CI = 1.36-8.17), prisustvo subjektivnog osećaja tuge (OR = 3.88, CI = 1.63-9.24), iskustvo stresnih situacija u poslednjih 12 meseci (OR = 2.88, CI = 1.16-7.09), stigma (OR = 3.32, CI = 1.40-7.86),

prethodno lečenje TB (OR = 2.65, CI = 1.14-6.16), prekidi u lečenju TB (OR = 3.84, CI = 1.41-11.11), i hronična opstruktivna bolest pluća (OR = 5.34, CI = 1.39-20.40).

U multivarijantnoj analizi identifikovano je šest značajnih nezavisnih faktora rizika za pojavu MDR-TB: mesečni dohodak porodice (OR = 3.71, CI = 1.22-11.28), prekidi u lečenju tuberkuloze (OR = 3.33, CI = 1.14-9.09), stigma (OR = 2,97; CI = 1,18-7,45) subjektivan osećaj tuge (OR = 4.05; CI = 1.69-9.70), upotreba sedativa (OR = 2.97; CI = 1.02-7.65) i hronična opstruktivna bolest pluća (OR = 4,51; CI = 1,07-18,96).

Zaključak: Neophodno je sprovesti sveobuhvatne mere usmerene ka zdravstvenim i društvenim potrebama obolelih od MDR-TB u okviru i van sistema zdravstvene zaštite kako bi se smanjilo opterećenje ovom bolešću.

Ključne reči: tuberkuloza; rezistencija; MDR-TB; faktori rizika; socijalne determinante; studija slučajeva i kontrola

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Javno zdravlje

RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS:

A CASE-CONTROL STUDY

ABSTRACT

Introduction: Multidrug resistant (MDR) tuberculosis (TB) represents TB which is simultaneous resistant to at least rifampicin (R) and isoniazid (H). Identifying inadequate therapy as the main cause of this form of the disease and explaining the factors leading to its occurrence, numerous social determinants that affect the risk of developing resistance are highlighted. The objective of the study was to identify independent factors of MDR-TB among TB patients.

Method: Case-control study was conducted from 1st September 2009 to 1st June 2014 in 31 healthcare institutions in Serbia where MDR-TB and TB patients were treated. Resistance to rifampicin and isoniazid were detected using solid or liquid media or by performing a molecular test to detect TB DNA. TB patients infected with MDR and non MDR *M. tuberculosis* strain were considered as cases and controls, respectively and matched by the date of hospitalization. The data was collected using questionnaire in face to face interview. Bivariate and multivariable logistic regression analyses (MLRA) were used to identify determinants associated with MDR TB.

Results: A total of 124 respondents, 31 cases and 93 controls were participated in the study. According to ULRA, following variables were statistically significantly associated with MDR-TB: monthly income of the family (OR = 5.00, CI = 1.74-14.35), use of sleeping agents (OR = 3.39, CI = 1.32-8.67), use of calming agents = 3.89, CI = 1.53-9.86), the presence of a subjective feeling of nervousness (OR = 3.34, CI = 1.36-8.17), the presence of a subjective feeling of sorrow (OR = 3.88, CI = 1.63-9.24), experience of stressful situations in the last 12 months OR = 2.88, CI = 1.16-7.09), stigma (OR = 3.32, CI = 1.40-7.86), previous TB

treatment (OR = 2.65, CI = 1.14-6.16), interruptions in TB treatment (OR = 3.84, 1.41-11.11), and chronic obstructive pulmonary disease (OR = 5.34, CI = 1.39-20.40).

Multivariable analysis identified six significant independent risk factors for MDR-TB: monthly income of the family (OR = 3.71; CI = 1.22-11.28), defaulting from TB treatment (OR = 3.33; CI = 1.14-9.09), stigma (OR = 2.97; CI = 1.18-7.45), subjective feeling of sadness (OR = 4.05; CI = 1.69-9.70), use of sedatives (OR = 2.79; CI = 1.02-7.65) and COPD (OR = 4.51; CI = 1.07-18.96).

Conclusion: Comprehensive health systems and patient-centered multi-sectorial actions, addressing health care and social needs of TB patients should be implemented in order to reduce burden of drug resistance.

Key words: tuberculosis; drug resistance; MDR TB; risk factors; social determinants; case-control study

Research area: Medicine

Special topic: Public Health

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Definicija slučaja i klasifikacija tuberkuloze.....	1
1.2. Dijagnostika, klinička slika i lečenje multirezistentne tuberkuloze	5
1.3. Epidemiologija i javnozdravstveni značaj tuberkuloze i multirezistentne tuberkuloze	8
1.4. Tuberkuloza u Srbiji.....	12
1.5. Multirezistentna tuberkuloza u Srbiji	18
1.6. Faktori rizika za nastanak multirezistentne tuberkuloze	21
1.7. Determinante zdravlja kao faktori rizika za TB i MDR TB	24
1.7.1 Definicija i klasifikacija determinanti zdravlja	24
1.7.2. Socijalne determinante zdravlja	25
1.7.3. Socijalne determinante tuberkuloze	26
1.7.4. Socijalne determinante multirezistentne tuberkuloze.....	28
1.8. Socio-ekonomski pokazatelji u Srbiji.....	30
1.9. Programi prevencije i kontrole tuberkuloze u svetu i Republici Srbiji	33
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	37
3. MATERIJAL I METODE	38
4. REZULTATI.....	50
5. DISKUSIJA.....	72
6. ZAKLJUČCI.....	95
7. LITERATURA	96

1. UVOD

Tuberkuloza je zarazna bolest koju izaziva bakterija *M. tuberculosis*. Infekcija se prenosi najčešće vazduhom, izuzetno retko na drugi način. Najvažniji izvor infekcije su bolesnici sa plućnom tuberkulozom. Ukoliko osoba sa nelečenom zaraznom tuberkulozom pluća kašlje, kija, smeje se ili govori, ona izbacuje u vazduh bacile tuberkuloze zajedno sa kapljicama pljuvačke. Do prenošenja infekcije dolazi kada druga osoba udahne zarazne kapljice sa bacilima. Kada osoba ima dobru otpornost organizma, infekcija sa udahnutim bacilima se savlada i do bolesti najčešće i ne dolazi. Samo 10% inficiranih osoba će se kasnije u toku života razboleti od tuberkuloze, a najčešći razlog je pad otpornosti organizma izazvan stresom, neurednim životom, neuhranjenošću, lošim uslovima života, alkoholizmom, dugotrajnom bolešću, HIV infekcijom i slično. Tuberkuloza se može pojaviti u bilo kom delu tela, ali najčešće se javlja u plućima. Najčešći simptomi plućne tuberkuloze su kašalj, nekad sa pojavom krvi u ispljuvku, povišena temperatura, noćno znojenje, gubitak apetita, mršavljenje i opšti osećaj slabosti (1).

1.1. Definicija slučaja i klasifikacija tuberkuloze

- **Bakteriološki potvrđen slučaj** je osoba čiji je biološki uzorak pozitivan, što je dokazano direktnom mikroskopijom, kultivacijom ili brzim dijagnostičkim metodama koje preporučuje SZO (WRD –WHO approved rapid diagnostics).
- **Klinički dijagnostikovani slučaj** je osoba koje ne ispunjava kriterijume za bakteriološku potvrdu ali ima dijagnozu TB koju je postavio kliničar koji je doneo odluku da bolesnika leči punim režimom lečenja tuberkuloze. Ova definicija uključuje slučajeve TB dijagnostikovane na osnovu promena na rendgenskom snimku ili histologije koja upućuje na postojanje bolesti i vanplućne slučajeve TB bez laboratorijske potvrde. Bolesnike sa klinički postavljenom dijagnozom za koje se ispostavi da su bakteriološki pozitivni (pre ili nakon počinjanja lečenja) treba reklasifikovati kao bakteriološki potvrđene.

Bakteriološki potvrđeni ili klinički dijagnostikovani slučajevi TB se klasifikuju prema:

- Anatomskoj lokalizaciji bolesti,
- Istoriji prethodnog lečenja,
- Osetljivosti na lekove,
- HIV statusu.

Klasifikacija prema anatomskoj lokalizaciji bolesti

- **Plućna tuberkuloza (PTB)** se odnosi na svaki bakteriološki potvrđen ili klinički dijagnostikovani slučaj TB kod koga je zahvaćen plućni parenhim ili traheobronhijalno stablo. Milijarna tuberkuloza se klasifikuje kao PTB zbog postojanja lezija u plućima. Tuberkulozna intratorakalna limfadenopatija (medijastinalna i/ili hilusna) ili tuberkulozni pleuralni izliv, bez radiografskih promena na plućima, klasifikuju se kao slučaj vanplućne tuberkuloze.
- **Vanplućna tuberkuloza (EPTB)** se odnosi na svaki bakteriološki potvrđen ili klinički dijagnostikovani slučaj TB kod kog su zahvaćeni drugi organi, izuzev pluća, npr. pleura, limfni čvorovi, urogenitalni trakt, i sl.

Klasifikacija na osnovu prethodne istorije lečenja tuberkuloze (registraciona grupa bolesnika)

Klasifikacija na osnovu istorije prethodnog lečenja tuberkuloze se donekle razlikuje od ranije objavljenih klasifikacija. Ona se fokusira jedino na istoriju prethodnog lečenja TB i ne zavisi od bakteriološke potvrde ili lokalizacije bolesti.

- **Novooboleli** (nov slučaj tuberkuloze) je osoba koja nikad pre nije bila lečena od TB ili je uzimala antituberkulotike u prošlosti kraće od mesec dana.
- **Prethodno lečeni:** Osobe koje su u prošlosti uzimale antituberkulotike mesec dana ili duže. Oni se dalje klasifikuju prema ishodu poslednjeg lečenja kao:
- **Recidivi** su prethodno lečeni bolesnici od TB, koji su odjavljeni kao izlečeni ili završeno lečenje, a sada imaju dijagnozu rekurentne epizode TB (ili pravi recidiv ili nova epizoda TB uzrokovana reinfekcijom), nezavisno od bakteriološkog nalaza.

- **Lečenje posle neuspeha:** Oboleli počinju novi režim lečenja nakon što su prethodno lečeni od TB i odjavljeni kao neuspešno lečenje.
- **Lečenje posle prekida:** Oboleli koji su prekinuli lečenje dva ili više meseci a zatim se povovo javljaju na lečenje, nezavisno od bakteriološkog nalaza.
- **Ostali prethodno lečeni bolesnici** su oni koji su prethodno lečeni od TB ali čiji je ishod lečenja nakon poslednjeg režima lečenja ili nepoznat ili nedokumentovan.
- **Bolesnici bez poznate istorije prethodnog lečenja** su oni koji ne potpadaju ni pod jednu od gore navedenih kategorija.

Novooboleli slučajevi i recidivi TB čine incidenciju TB slučajeva.

Klasifikacija na osnovu HIV statusa

- **HIV-pozitivan TB bolesnik** je svaki bakteriološki potvrđen ili klinički dijagnostikovani slučaj TB koji ima pozitivan rezultat testiranja na HIV koje je urađeno istovremeno kad je postavljena dijagnoza TB ili postoji neki drugi dokumentovan dokaz da je pacijent u sistemu lečenja HIV-a, kao što je upis u pre-ART registar ili u ART registar kada se uvede ART terapija.
- **HIV-negativan TB bolesnik** je svaki bakteriološki potvrđen ili klinički dijagnostikovani slučaj TB koji ima negativan rezultat testiranja na HIV, koje je urađeno istovremeno sa postavljanjem dijagnoze TB. Svaki HIV-negativni bolesnik za koga se naknadno utvrdi da je HIV-pozitivan ponovo se klasifikuje.
- **Nepoznat HIV status bolesnika.** Upisuje se za svaki bakteriološki potvrđen ili klinički dijagnostikovani slučaj TB koji nema rezultat testiranja na HIV i nijedan dokumentovan dokaz da je bolesnik u sistemu HIV lečenja. Ukoliko se naknadno utvrdi HIV status bolesnika, on/ona se ponovo klasifikuju u skladu sa novim podatkom.

Klasifikacija na osnovu rezistencije na lekove

Slučajevi se klasifikuju u kategorije na osnovu testa osetljivosti na lekove kliničkih izolata za koje je potvrđeno da su *M. tuberculosis*:

- **Monorezistencija:** rezistencija samo na jedan od antituberkulotika prve linije
- **Polirezistencija:** rezistencija na više od jednog antituberkulotika prve linije (osim izonijazida i rifampicina)
- **Multirezistencija:** rezistencija najmanje na izonijazid i rifampicin.
- **Ekstenzivna rezistencija:** rezistencija na neki od fluorohinolona i najmanje na jedan od tri injekciona antituberkulotika druge linije (kapreomicin, kanamicin i amikacin), uz koju postoji i multirezistencija.
- **Rezistencija na rifampicin:** rezistencija na rifampicin koja se detektuje fenotipskim ili genotipskim metodama, sa ili bez rezistencije na druge antituberkulotike. Obuhvata svaku rezistenciju na rifampicin, bilo je se radi o monorezistenciji, multirezistenciji, polirezistenciji ili ekstenzivnoj rezistenciji (2).

1.2. Dijagnostika, klinička slika i lečenje multirezistentne tuberkuloze

Multirezistentna tuberkuloza (eng. multi-drug resistant, MDR) se definiše kao tuberkuloza izazvana sojem bakterije *Mycobacterium tuberculosis* koji je in vitro rezistentan na efekte izoniazida i rifampicina, najefikasnije antituberkulotske lekove (ATL) prve linije, sa ili bez rezistencije na bilo koji drugi lek.

Danas se smatra najznačajnijom i najopasnijom preprekom za eradikaciju tuberkuloze a rad na prevenciji ovog oblika oboljenja smatra se velikim doprinosom zdravlju ljudi i uštedi u resursima (3).

Dijagnoza bolesnika rezistentnog na lekove postavlja se jedino na osnovu laboratorijske *in vitro* potvrde rezistencije na jedan ili više antituberkulotika prve linije. Konvencionalne metode za ispitivanje osetljivosti bacila TB zasnivaju se na detekciji rasta na čvrstim hranljivim podlogama koje sadrže antituberkulotike. Standardizovane su tri metode:

- metod proporcije,
- metod apsolutne koncentracije i
- metod odnosa rezistencije (upoređivanje rezistencije izolovanog soja sa standardnim sojem *M. tuberculosis* H37Rv).

Najviše se koristi metod proporcije, koji se zasniva na određivanju procenta rezistentnih bacila od ukupne populacije ispitivanog izolata. Kritična proporcija je 1%. Izolat *M. tuberculosis* je rezistentan na ispitivani lek ako 1% ili više od 1% bacila od ukupne populacije raste na podlogama sa određenim koncentracijama leka (kritična koncentracija). Za ispitivanje osetljivosti bacila TB na antituberkulotike koristi se Löwenstein-Jensenova (LJ) podloga modifikovana od strane Međunarodnog udruženja za borbu protiv TB i plućnih bolesti (IUATLD). Ova modifikovana podloga označava se kao IUTM (International Union Against Tuberculosis Medium). Osetljivost izolata bacila TB ispituje se na sledeće kritične koncentracije lekova:

- izoniazid (H) 0,2 µg/ml;
- rifampicin (R) 40,0 µg/ml;
- etambutol (E) 2,0 µg/ml;
- streptomycin (S) 4,0 µg/ml;
- pirazinamid - ispitivanje osetljivosti na ovaj lek na LJ podlozi

predstavlja tehnički problem, te se preporučuje testiranje sa nikotinamidom (1000 µg/ml) (4). Ispitivanje osetljivosti na pirazinamid radi se samo na tečnim podlogama. Test najčešće

izvode nacionalne laboratorije razvijenih zemalja, odnosno supranacionalne referentne laboratorije (SRL) za potrebe laboratorija sa malim brojem rezistentnih izolata. Ispitivanje osetljivosti na antituberkulotike druge linije za MDR izolate iz Srbije, radi SRL u Borstelu u Nemačkoj.

Konvencionalna bakteriološka dijagnostika MDR TB je dugotrajna i traje 4-6 nedelja. Uvođenjem tečnih podloga sa automatizovanim sistemima za ranu detekciju porasta mikobakterija, rezultati testa ispitivanja osetljivosti na antituberkulotike dostupni su za oko 7 dana (4, 5). Značajan pomak u dijagnostici rezistencije napravljen je 2010. godine uvođenjem brzih molekularnih testova za direktnu detekciju *M. tuberculosis* i rezistencije na izonijazid i rifampicin koji omogućavaju dostupnost rezultata za nekoliko sati (6).

Klinička slika rezistentne tuberkuloze se u osnovi ne razlikuje od uobičajene za tuberkulozu. Na rezistentnu tuberkulozu se najčešće posumnja kada je prisutan neadekvatan odgovor na primenjenu terapiju. Perzistiranje pozitivnosti ili pojava pozitivnosti posle primarne konverzije (prelaska pozitivnog u negativan) bakteriološkog nalaza, ponekad i nalaz malog broja bacila u kulturi, ukazuju na moguću rezistenciju na lekove. U dijagnostici rezistentne tuberkuloze sprovode se uobičajeni dijagnostički postupci: pažljivo uzimanje anamneze, rendgenski i laboratorijski pregledi krvi i urina, oftalmološki i audiometrijski pregledi. Korišćenje lekova druge linije, koji često ispoljavaju neželjene efekte, nameće da se pojedini od ovih pregleda češće ponavljaju u zavisnosti od primenjenog režima lečenja (7).

Preporučeni režimi lečenja bilo kog oblika rezistentne tuberkuloze su slični, nezavisno od lokalizacije bolesti. Osnovni lekovi za lečenje rezistentne tuberkuloze dele se u pet grupa (Tabela 1). Prva grupa i streptomycin pripadaju lekovima prve linije, dok se ostali označavaju kao lekovi druge linije ili rezervni lekovi i koriste se u lečenju rezistentnih oblika tuberkuloze.

Tabela 1. Grupe antituberkulotskih lekova

Grupa	Oznaka grupe	Lekovi
1	Oralni prve linije	Isoniazid (H); Rifampicin (R); Ethambutol (E); Pyrazinamide (Z), Rifabutin (Rfb)*
2	Injekcioni antituberkulotici	Streptomycin (S); Kanamycin (Km); Amikacin(Am); Capreomycin (Cm); Viomycin (Vi)
3	Fluorohinoloni	Ofloxacin (Ofx); Levofloxacin (Lfx); Moxifloxacin (Mfx); Gatifloxacin (Gfx)
4	Oralni druge linije	Ethionamide (Eto); Protionamide (Pto); Cycloserine (Cs); Terizidone (Trd); <i>P</i> -aminosalicylic acid (PAS);
5	Nisu preporučeni za rutinsku primenu od strane SZO	Clofazimine (Cfz); Amoxicillin/Clavulanate (Amx/Clv); Clarithromycin (Clr); Linezolid (Lzd) Clofazimine (Cfz); Imipenem/cilastin (Ipm/Cln); Thioacetazone (Th); Isoniazid u velikoj dozi (16-20 mg/kg/dan)

Izvor: Rebić P. i sar. Priručnik za ambulatno lečenje obolelih od rezistentne tuberkuloze. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd. 2010.

Režimi lečenja se formiraju na osnovu podataka o rezistenciji, prethodnom korišćenju lekova i raspoloživim lekovima (3, 7). Stratešku odluku o principima lečenja donosi vrhovno telo koje se stara o borbi protiv tuberkuloze, dok konzilijum specijalista donosi odluku o režimu lečenja određenog bolesnika.

Postoje tri vrste režima: standardizovani, empirijski i individualni. Kod standardizovanog režima svim bolesnicima se daje istovetna terapija na osnovu podataka o rezistenciji u definisanoj populaciji bolesnika sa područja odakle dolaze bolesnici. Empirijski režim se formira na osnovu rezistencije u definisanoj populaciji bolesnika, s tim što se u obzir uzima i prethodna terapija bolesnika. Najbolji je individualni režim gde se terapija planira na osnovu podataka o rezistenciji kod tog bolesnika, uzimajući u obzir i prethodnu terapiju bolesnika i druge značajne medicinske podatke. U praksi se često dešava da se započne lečenje empirijskim režimom koji se, po pristizanju nalaza rezistencije, prilagođava određenom bolesniku (7).

Lečenje se sprovodi u dve faze: prvu i drugu ili intenzivnu i produžnu. Intenzivnu fazu lečenja odlikuje to što se tokom nje primenjuju injektibilni lekovi koji se ne daju u produžnoj fazi lečenja. Lečenje traje najmanje 18 meseci po postizanju konverzije kulture bacila.

Iz svega navedenog se vidi da je dijagnostika MDR TB složenija i skuplja u odnosu na tuberkulozu izazvanu sojevima *M. tuberculosis* senzitivnim na ATL prve linije, lečenje je

značajno duže i traje najmanje 18-20 meseci, period zaraznosti je duži, značajno su češći negativni ishodi (prekidi lečenja, neuspešna lečenja i mortalitet) i ozbiljni neželjeni efekti lečenja, od kojih su neki i trajni. Kompletna terapija MDR TB je 50-200 puta skuplja od terapije TB senzitivne na ATL 1. linije (3).

1.3. Epidemiologija i javnozdravstveni značaj tuberkuloze i multirezistentne tuberkuloze

Na početku je tuberkuloza bila bolest nižih sisara, a etiološki agens *M. tuberculosis* verovatno prethodi razvoju čoveka na zemlji. Postala je endemična bolest kod čoveka u vreme kada su ljudi počeli da se naseljavaju u selima i razvijaju poljoprivredu. Prenaseljenost u evropskim gradovima a kasnije i industrijska revolucija u Evropi stvorili su uslove da endemska bolest poprimi epidemijski karakter. Tokom narednih 400 godina, bolest se širila zahvaljujući izgradnji i kolonizaciji evropskih imperija (8).

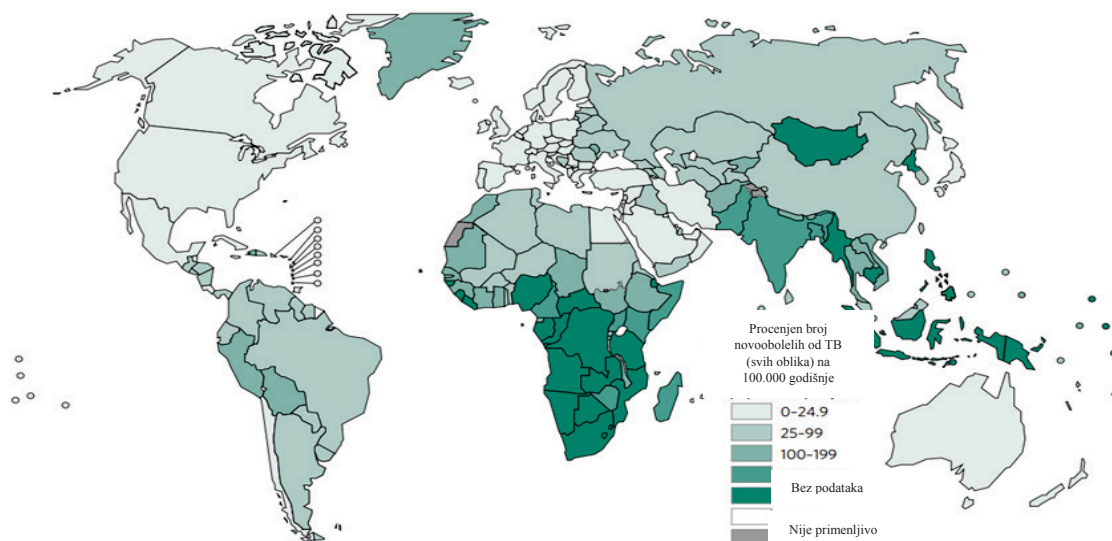
U 21. veku tuberkuloza ostaje jedan od najvećih javno zdravstvenih problema u svetu. Uprkos činjenici da se sa pravovremenom dijagnozom i pravilnim lečenjem većina obolelih mogu izlečiti, ova bolest svakog dana uzrokuje loše zdravlje miliona ljudi.

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) procenjuje da je 10,4 miliona ljudi obolelo od tuberkuloze u 2015. godini u svetu, od toga oko milion (10%) dece, kao i da je 1,8 miliona ljudi umrlo od ove bolesti (0,4 miliona osoba koje su živele sa HIV-om). Prisutna je predominacija muškog pola među obolelima (62%).

Iako je zabeležen pad smrtnosti za 22% u periodu od 2000. do 2015. godine, tuberkuloza se i dalje nalazi među 10 vodećih uzroka smrti u svetu u 2015. godini, vodeći uzrok smrti od zaraznih bolesti u svetu, iznad HIV/AIDS-a. Zemlje sa najvećim opterećenjem ovom bolesti u svetu su Indija (217/100.000), Indonezija (395/100.000), Kina (67/100.000), Nigerija (322/100.000), Pakistan (270/100.000) i Južna Afrika (834/100.000) i zajedno učestvuju sa 60% u globalnom broju obolelih od tuberkuloze.

Slika 1. Procenjene stope incidencije tuberkuloze (na 100.000) u svetu 2015. godine

Izvor: Svetska zdravstvena organizacija: Izveštaj o tuberkulozi u svetu 2016.



Zapaža se sve je veći jaz između procenjenog i prijavljenog broja obolelih. Samo 6,1 milion obolelih (59%) je prijavljen SZO, što govori da 41% novih slučajeva tuberkuloze ostaje nedijagnostikovano ili neprijavljeno, što je više u odnosu na 2014. godinu kada je procenjen broj nedijagnostikovanih slučajeva iznosio 37%. Isti trend se održava i kada je u pitanju multirezistentna tuberkuloza (MDR TB). Od procenjenih 580.000 slučajeva, samo oko petina – 125.000 slučajeva je prijavljeno i uključeno u lečenje, 5% manje u odnosu na 2014. godinu. Procenjuje se da je među obolelima od tuberkuloze 11% osoba koje žive sa HIV-om u svetu što je za 1% manje nego u 2014. godini. Procenat je bio najveći u Afričkom regionu, i prelazi 50% u delovima južne Afrike. Među HIV-pozitivnim osobama, u 2015. godini zabeleženo je 0,4 miliona smrtnih slučajeva od tuberkuloze (9).

Brojni su izazovi postizanju napretka u kontroli ove bolesti na svetskom nivou a napredak postignut do sada je prikazan u tabeli 2

Tabela 2. Ključni pokazatelji napretka u kontroli tuberkuloze u svetu 2011-2015.

Pokazatelji	2011.	2015.
Notifikaciona stopa TB na 100.000 stanovnika	40	36
Stopa uspeha lečenja TB (%)	72	76
Stopa otkrivanja slučajeva MDR TB (%)	30	63
Dostupnost lečenja MDR TB (%)	63	Univerzalna
Stopa uspeha lečenja MDR TB (%)	48	51

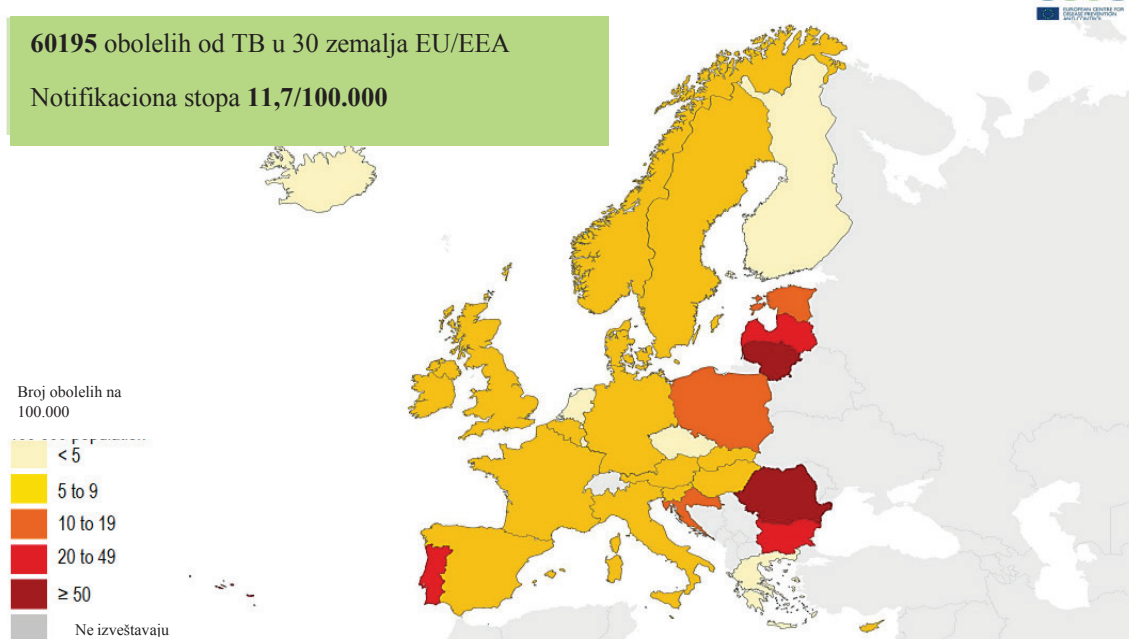
Izvor: Svetska zdravstvena organizacija: Izveštaj o tuberkulozi u svetu 2016.

U 2015. godini registrovano je ukupno 311.910 slučajeva obolevanja od tuberkuloze u 51 zemlji evropskog regiona SZO, što odgovara stopi prijavljivanja (notifikacionoj stopi) od 35/100.000 i predstavlja 3% od ukupnog broja obolelih od tuberkuloze u svetu. Oko 85% obolelih se nalazi u Jermeniji, Azerbejdžanu, Bugarskoj, Estoniji, Gruziji, Kazahstanu, Kirgistanu, Latviji, Litvaniji, Moldaviji, Rumuniji, Rusiji, Tadžikistanu, Turskoj, Turkmenistanu, Ukrajini i Uzbekistanu).

Procenjuje se da je 32.000 osoba umrlo od tuberkuloze, što odgovara stopi mortaliteta od 3/100.000. Beleži se kontinuiran pad stope mortaliteta u periodu od 2001. do 2015. godine, prosečno 7,4% godišnje, što je značajno više od godišnjeg pada mortalitetnih stopa koje se beleže na svetskom nivou u istom periodu (2,7%).

U zemljama Evropske unije (EU) i Evropske ekonomske oblasti (EEA) u 2015. godini registrovano je 60.195 slučajeva tuberkuloze, što odgovara stopi od 11,7/100.000.

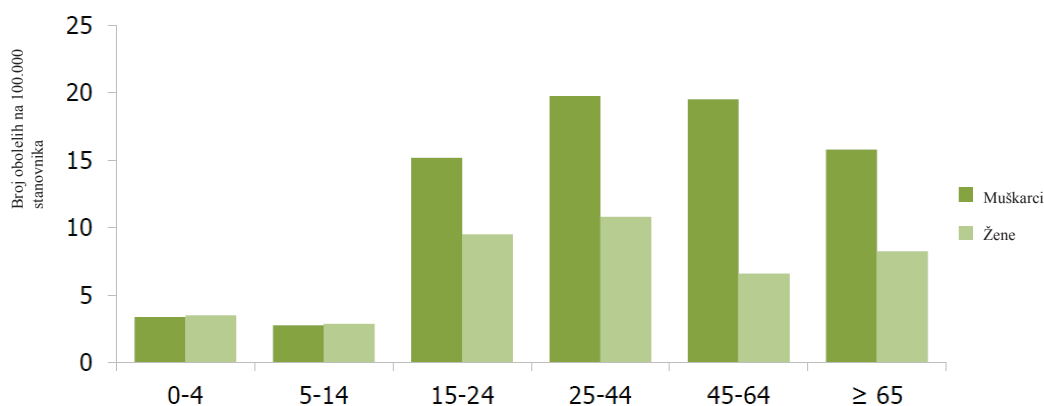
Slika 2. Notifikaciona stopa tuberkuloze (na 100.000) u 30 zemalja EU/EEA 2015.



Izvor: Evropski centar za kontrolu bolesti: Izveštaj o nadzoru i praćenju tuberkuloze 2016. godine

Najviša uzrasno specifična stopa zabeležena je u starosnoj grupi od 25-44 godina, (14,4/100 000). Muškarci su bili dominantno zastupljeni u svim starosnim grupama, osim u grupi dece ispod 15 godina (grafikon 1).

Grafikon 1. Distribucija notifikacione stope tuberkuloze (na 100.000) prema polu i starosti u Evropi 2015. godine



Izvor: Evropski centar za kontrolu bolesti: Izveštaj o nadzoru i praćenju tuberkuloze 2016.

Prethodno lečeni slučajevi su bili zastupljeni sa 11,1% u zemljama EU/EEA i 31,0% u zemljama van EU/EEA. Plućna lokalizacija bolesti je registrovana u 77,5% slučajeva u zemljama EU/EEA i 79,6% u zemljama van EU/EEA. Bakteriološka potvrđenost je bila 66,9% među svim slučajevima, dok je među novoobolelim plućnim slučajevima značajno niža u zemljama van EU/EEA (55,1%) u odnosu na zemlje EU/EEA (71,4%).

Obuhvat testiranjem rezistencije uzročnika na antituberkulotske lekove prve linije je iznosio 91,3% u zemljama EU/EEA dok za zemlje van EU/EEA podaci nisu dostupni.

Visoke stope MDR TB u velikom broju zemalja istočne Evrope i centralne Azije predstavljaju najveći izazov kontroli tuberkuloze u Evropskom regionu. U 2015. godini prijavljeno je 42.826 slučajeva MDR TB u zemljama Evropskog regiona SZO (13,7% od ukupnog broja registrovanih slučajeva), dok je 1.339 slučajeva prijavljeno u zemljama EU/EEA (2,17% od ukupnog broja registrovanih slučajeva).

U 2015. godini otkriveno je 16.380 osoba obolelih od tuberkuloze sa HIV pozitivnim statusom u Evropskom regionu SZO (9% od ukupnog broja testiranih osoba), od čega 985 (4,5%) u zemljama EU/EEA, što je porast u odnosu na 2014. godinu, na šta su veliki uticaj imali porast TB/HIV ko-infekcije u zemljama istočne Evrope, posebno Rusije, i centralne Azije. Proporcija obolelih od TB sa poznatim HIV statusom u zemljama van EU/EEA je iznosila 91,7% dok je u zemljama EU/EEA iznosila 67,6%.

Zabeležena je 24 puta viša stopa tuberkuloze u zatvorima nego u opštoj populaciji u zemljama Evropskog regiona SZO i 10,5 puta viša u zemljama EU/EEA.

Stopa uspeha lečenja svih obolelih od tuberkuloze koji su započeli lečenje u 2014. godini u zemljama EU/EEA je bila 72%, dok je u zemljama van EU/EEA iznosila 75,2%.

Stopa uspeha lečenja obolelih od MDR TB uključenih u lečenje 2013. godine je bila 40% u zemljama EU/EEA, podaci za zemlje van EU/EEA nisu dostupni.

U zemljama EU/EEA registruje se veliki broj obolelih od tuberkuloze među državljanima stranog porekla (30%) dok u zemljama van EU/EEA udeo iznosi 0,7% (10).

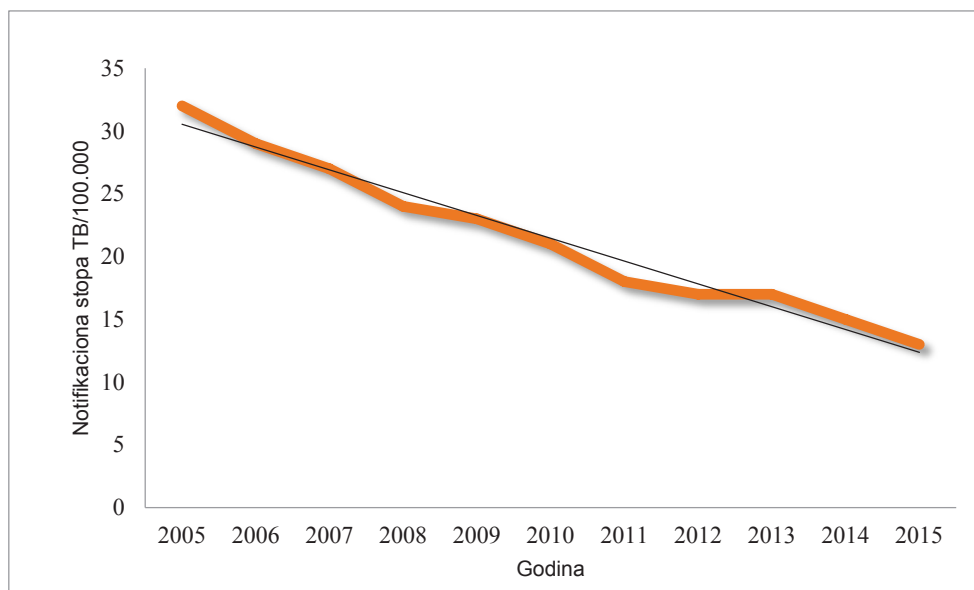
Tokom 2016. godine prijavljena su dva klastera obolelih od rezistentnih oblika tuberkuloze na teritoriji Evropske Unije. Prvi je prijavljen Evropskom Cenru za kontrolu bolesti u oktobru 2016. godine sa pojavom 4 obolela od ekstenzivno rezistentnog oblika bolesti (XDR TB) među studentima Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta u mestu Oradea u Rumuniji koji su rođeni u Izraelu i Ujedinjenom Kraljevstvu (11). Drugi klaster je prijavljen u novembru, obuhvatio je 7 slučajeva MDR TB među migrantima iz Somalije (5), Eritreje (1) i Etiopije (1) (12). Pojava ovih slučajeva ukazuje na mogućnost internacionalne transmisije slučajeva i na pretnju povećanog oboljevanja u svim zemljama Evropskog regiona.

1.4. Tuberkuloza u Srbiji

U Srbiji se održava kontinuitet smanjenja opterećenja tuberkulozom. Između 1956. i 1996. godine notifikaciona stopa tuberkuloze je smanjena sa 324 na 34,8/100.000 (13).

Notifikaciona stopa tuberkuloze u Republici Srbiji tokom poslednjih deset godina beleži pad (grafikon 2), zahvaljujući programskoj zdravstvenoj zaštiti zasnovanoj na Strategijama za kontrolu ove bolesti SZO, kao i bespovratnoj programskoj pomoći Globalnog fonda za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije realizovanoj kroz projekat „Kontrola tuberkuloze u Srbiji“ Ministarstva zdravlja u periodu od 2005. do 2015. godine.

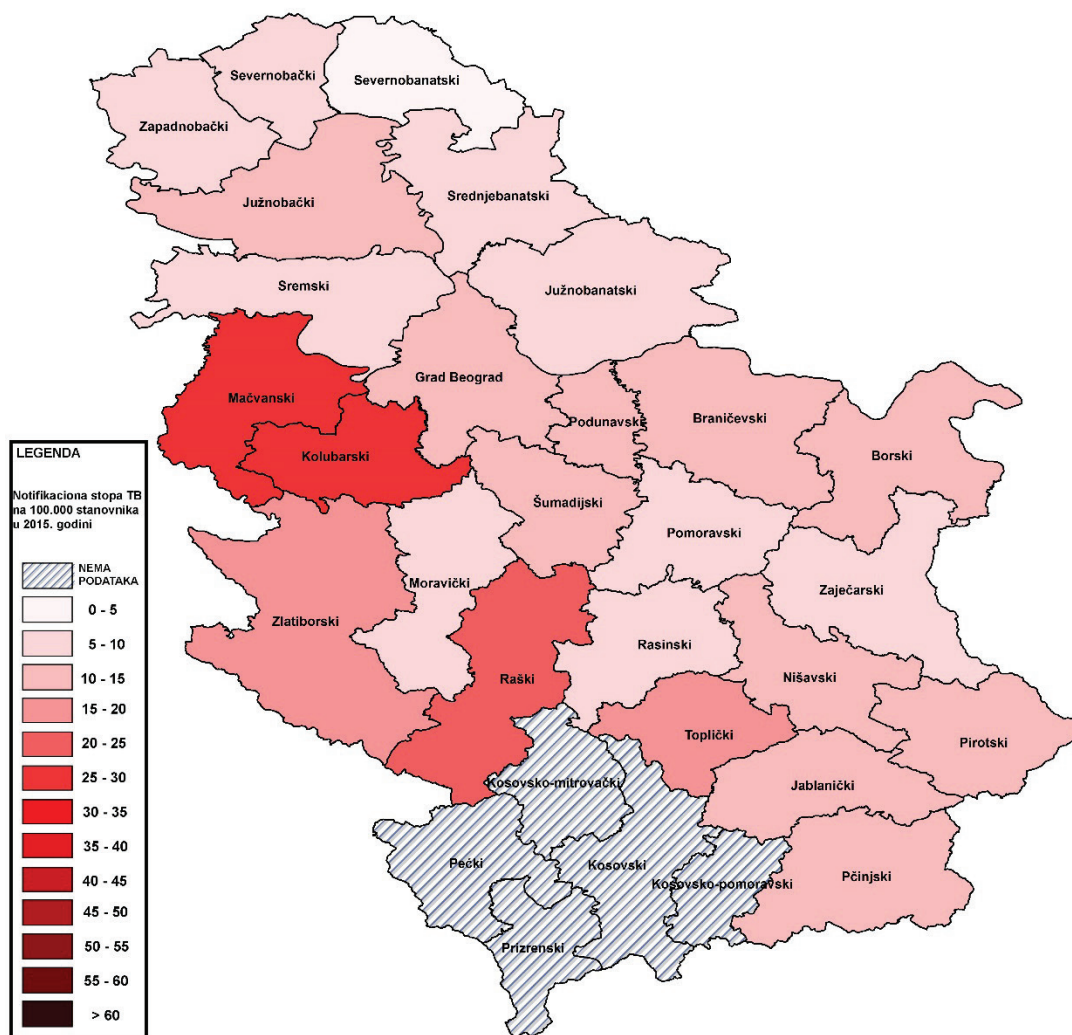
Grafikon 2. Kretanje notifikacione stope tuberkuloze (na 100.000) u Republici Srbiji 2005-2015.



Broj obolelih se je smanjen ukupno za 62%, od 2378 u 2005. godini, 1523 u 2010. dostužući 889 koliko je registrovano u 2015. godini. Tokom svih 10 godina prisutan je konstantan odnos polova među obolelima sa predominacijom muškaraca (60-61%) u odnosu na žene (39-41%). Najveća uzrasno specifična stopa se kretala u dobnoj grupi od 65 i više godina (24-29/100.000). Broj obolelih u dobnoj gupi od 0 do 4 godine pokazuje trend smanjenja, obzirom da se od 2005-2010. godine broj obolelih kretao 6-8 a u periodu od 2010-2015. je registrovano 3-6 obolelih.

Iako se u poslednjih 10 godina zapaža znatan pad broja obolelih u Raškom i Mačvanskom okrugu, to su i dalje okruzi sa najvišom stopom tuberkuloze u Srbiji (slika 3).

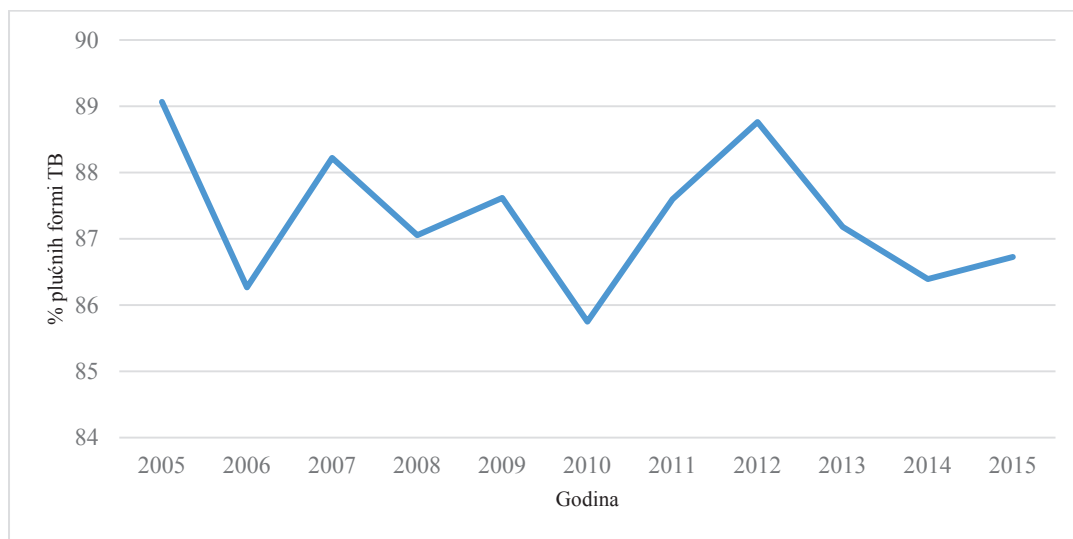
Slika 3. Notifikaciona stopa tuberkuloze (na 100.000) po okruzima, Republika Srbija, 2015.



Udeo novoobolelih i ranije lečenih u ukupnom broju obolelih se održavao između 89-90% i 10-11%, osim 2006. i 2007. godine kada je obe godine registrovano 86% novoobolelih i 14% ranije lečenih.

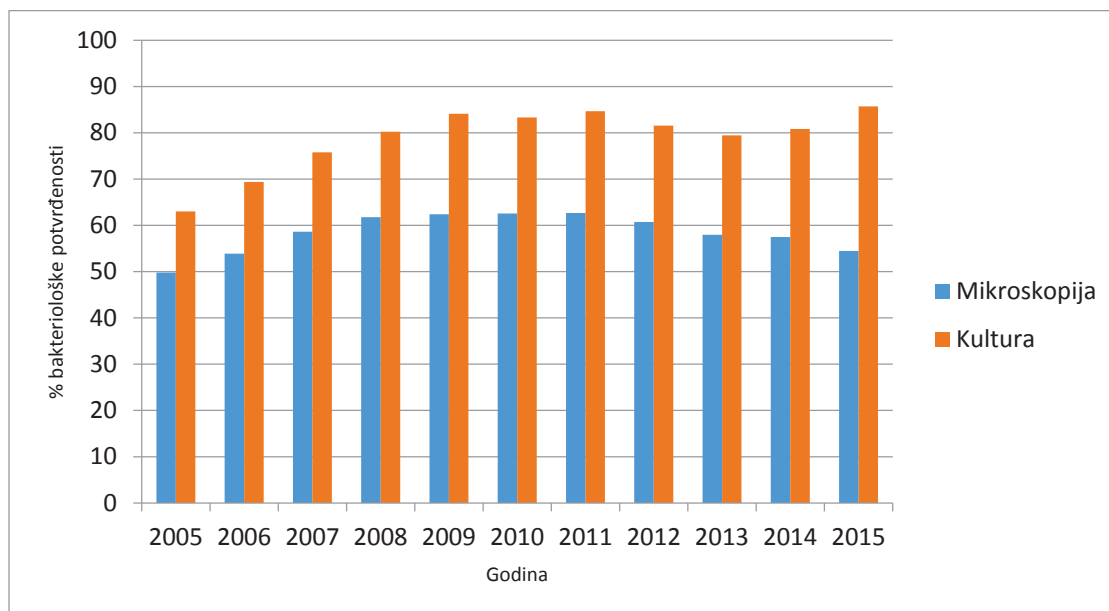
Kod 86-89% slučajeva kod obolelih je dijagnostikovana plućna tuberkuloza. U poslednje tri godine broj registrovanih plućnih formi bolesti opada (grafikon 3).

Grafikon 3. Procentualno učešće plućne forme tuberkuloze među svim obolelim od tuberkuloze na teritoriji Republike Srbije u periodu 2005–2015. godine



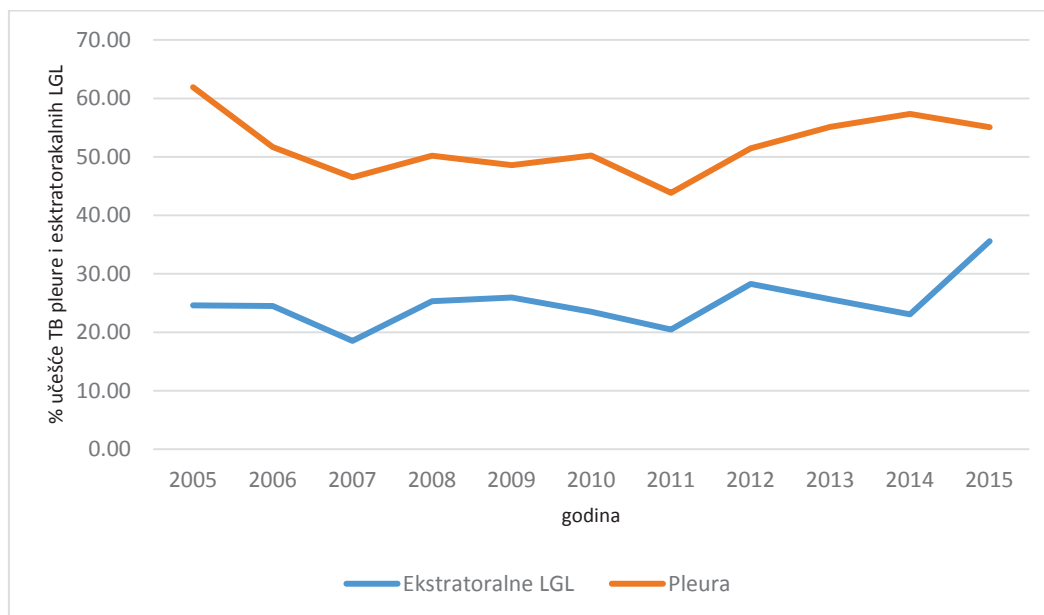
Ukupna bakteriološka potvrđenost kretala se od 63% u 2005. godini do 75% u 2015. godini.

Grafikon 4. Procenat bakteriološke potvrđenosti (mikroskopijom i kulturom) plućnih oblika tuberkuloze na teritoriji Republike Srbije u periodu 2005–2015. godine



Od vanplućnih lokalizacija, bolest se najčešće javljala na pleuri i ekstratorakalnim limfnim žlezdama (grafikon 5).

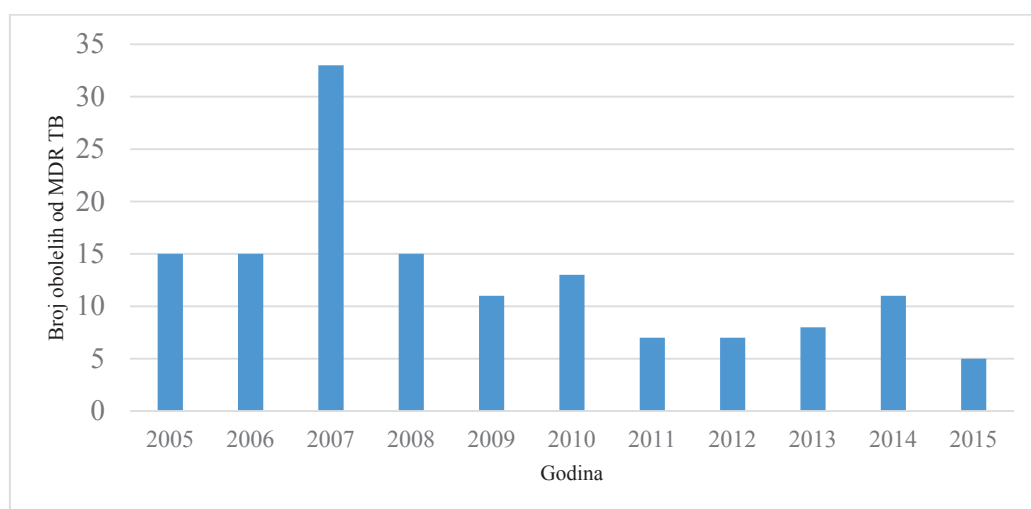
Grafikon 5. Procentualno učešće obolelih od tuberkuloze pleure i ekstratorakalnih limfnih žlezda među svim obolelim od vanplućnog oblika tuberkuloze na teritoriji Republike Srbije u periodu 2005–2015. godine



Od pridruženih bolesti najčešće su evidentirani dijabetes (6-9%) i alkoholizam (5,4-7%).

U periodu od 2005. do 2015. godine registrovano je ukuno 140 obolelih od multirezistentne tuberkuloze (grafikon 6), čineći 0,5-1,5% od ukupnog godišnjeg registrovanog broja obolelih od tuberkuloze. Obuhvat testiranjem rezistencije uzročnika na antituberkulotske lekove prve linije je u istom periodu porastao 8 puta sa najvećom vrednošću od 94% u 2014. godini.

Grafikon 6. Broj registrovanih obolelih od svih oblika MDR TB na teritoriji Republike Srbije u periodu 2005–2015. godine



Viša stopa oboljevanja registrovana je u zavodima za izvršenje krivičnih sankcija i kretala se od 144/100.000 u 2005. godini dostižući vrednost od 70/100.000 u 2015. godini.

Podaci o HIV statusu obolelih od tuberkuloze su u Republici Srbiji dostupni od 2010. godine. Obuhvat testiranja na HIV među obolelima od tuberkuloze je jako nizak i kreće se od 1% u 2010. do 11% u 2015. godini. Broj obolelih sa udruženom infekcijom TB i HIV-a se u istom periodu kretao od 4-17, što je činilo 0,3-1,39% od ukupnog godišnjeg registrovanog broja obolelih od tuberkuloze.

Uspešnost lečenja tuberkuloze u poslednje četiri godine pokazuje trend opadanja (tabela 2), iako je mortalitet u tuberkuloze u konstantnom padu sa vrednosti od 0,6/100.000 u 2005. i 0,4/100.000 u 2010. do vrednosti od 0,26/100.000 koliko je registrovano u 2015. godini.

Tabela 3: Ključni pokazatelji ishoda u programa kontrole tuberkuloze u Republici Srbiji 2010-2015.

<i>Pokazatelj</i>	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.
Stopa uspeha lečenja svih prijavljenih slučajeva tuberkuloze (%)	86	85	82	79	78	
Stopa uspeha lečenja laboratorijski potvrđenih slučajeva multirezistentne tuberkuloze (%)	71	76	57	77		

Prisutan je porast broja obolelih koji prekidaju lečenje, što ukazuje na smanjenu dostupnost zdravstvene službe za obolele koji potiču iz udaljenih sela, prisustvo sve većeg broja obolelih iz rizičnih grupacija stanovništva i sa pridruženim oboljenjima, nemogućnost ostvarivanja prava na zdravstvenu zaštitu, na produženu ekonomsku krizu i siromaštvo što ima uticaj na dostupnost zdravstvene zaštite, ali i na kvalitet pružanja usluga od strane zdravstvene službe (14,15).

1.5. Multirezistentna tuberkuloza u Srbiji

U periodu do 2009. godine u Republici Srbiji nije postojalo organizovano lečenje ovog teškog oboljenja jer nije bilo adekvatnih lekova. Do 2005. bila su dostupna samo tri leka, a preostala dva neophodna leka je zemlja dobijala sporadično iz donacija. U vreme sankcija bilo je lekova nepouzdanog kvaliteta. Neki od lekova su dolazili privatnim kanalima, što je pogoršavalo situaciju jer bi se povećavala verovatnoća nastanka otpornosti bakterija. Osim toga, dešavalo se da terapiju propisuju lekari koji se sa tom bolešću retko sreću, tako da nisu korišćene odgovarajuće terapijske šeme. Svi ovi faktori doprinosili su povećanoj mogućnosti nastanka najtežeg oblika tuberkuloze, ekstenzivno rezistentne tuberkuloze.

Godinama se taj problem nije prepoznavao kao veliki, a onda je 2006. godine Svetska zdravstvena organizacija (SZO) objavila prve vodiče za lečenje te bolesti. Da bi jedna zemlja mogla da uvozi odgovarajuće lekove za multirezistentnu tuberkulozu, bilo je neophodno uspostaviti sistem zbrinjavanja. Srbija je za dve godine zadovoljila sve potrebne uslove što je između ostalog uključilo: imenovanje ustanova i pojedinaca odgovornih za dijagnostiku i lečenje MDR TB, prevod i štampanje „Smernica za programsko lečenje tuberkuloze rezistentne na lekove“ SZO, međunarodnu obuku lekara iz ustanova za dijagnostiku i lečenje MDR TB, domaće edukativne seminare za lekare specijaliste, medicinske sestre/tehničare i laboratorijske radnike o MDR TB, rekonstrukciju prostora Nacionalne referentne laboratorije za TB i MDR TB dijagnostičkih jedinica na Klinici za pulmologiju Kliničkog Centra Srbije, Institutu za plućne bolesti Vojvodine, Klinici za plućne bolesti „Knez selo“ Kliničkog Centra Niš, odeljenja za MDR TB u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja“, podnošenje predloga plana lečenja obolelih od MDR TB u Srbiji „Green Light“ komitetu SZO.

Plan je odobren u novembru iste godine, a ugovor između Ministarstva zdravlja Republike Srbije i „Green Light“ komiteta SZO, potpisan je decembra 2008. godine. Prva godišnja isporuka antituberkulotskih lekova druge linije stigla je avgusta 2009. godine i bila je

finansirana iz donacije Globalnog fonda. Do 2012. godine, lekovi su nabavljani iz sredstava donacije Globalnog fonda. Od 2013. godine prema Uredbi o vrsti roba i usluga za koje se sprovode centralizovane javne nabavke ("Sl. glasnik RS", br. 29/2013, 49/2013, 51/2013 - ispr., 86/2013, 119/2014 i 86/2015) nabavku godišnjih količina sprovodi Republički fond zdravstvenog osiguranja u ime i za račun zdravstvenih ustanova, iz budžeta Republike Srbije.

Danas se dijagnostika multirezistentne tuberkuloze obavlja u Kliničkom centru Srbije u Beogradu, Kliničkom centru u Nišu i Institutu za plućne bolesti Vojvodine.

Radi bolje kontrole transmisije i organizacije direktno opservirane terapije (DOT), predviđeno je da se inicijalno, intenzivno lečenje sprovodi u bolničkim uslovima. U Srbiji, Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti obavezuje da se oboleli izoluju sve dok postoji opasnost od širenja infekcije. Centralna ustanova za lečenje obolelih od multirezistentne tuberkuloze je Specijalna bolnica za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja“ u kojoj se sprovodi intenzivna faza lečenja. U ovoj bolnici se čuvaju svi lekovi za sve obolele iz cele Srbije. Izuzetak je lečenje psihijatrijskih bolesnika obolelih od multirezistentne tuberkuloze koje se sprovodi u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti „Dr Budislav Babić“ u Beloj Crkvi, i obolelih od AIDS-a koji se leče u Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije. Predviđeno je da se hirurško lečenje obavlja u Klinici za grudnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije i Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici (7).

Lečenje MDR-TB u kućnim uslovima u ovom trenutku je prevashodno namenjeno bolesnicima koji su već završili intenzivno lečenje u bolnici. S obzirom na veliku disperziju ovih bolesnika širom Republike i neophodnost da im se najmanje 6 dana u nedelji daje strogo nadzirana terapija, što podrazumeva da bolesnici dođu po lekove ili da im se lekovi donose kući, sprovođenje lečenja predstavlja veliki izazov i često zahteva posebno prilagođavanje lokalnim uslovima zdravstvene službe.

Vanbolničko lečenje ove bolesti sve više dobija na značaju i gde god je to moguće potrebno je obolele lečiti na ovaj način zbog brojnih prednosti skraćivanja dužine hospitalizacije. Preduge hospitalizacije su često izuzetno teške za obolele, nisu opravdane ni iz epidemioloških razloga, jer su bolesnici mesecima zarazni za okolinu pre nego što se dijagnostikuje prava priroda bolesti. Kraća hospitalizacija olakšava bolesnicima dugotrajnu terapiju, smanjuje se opasnost od nozokomijalnog zaražavanja novim tipom bacila, a postižu se i značajne materijalne uštede u sistemu zdravstvene zaštite (16).

Laboratorijska dijagnostika tuberkuloze obavlja se u 31 laboratoriji, sve obavljaju mikroskopiju sputuma, 29 obavljaju mikroskopiju i kultivaciju a 4 laboratorije obavljaju

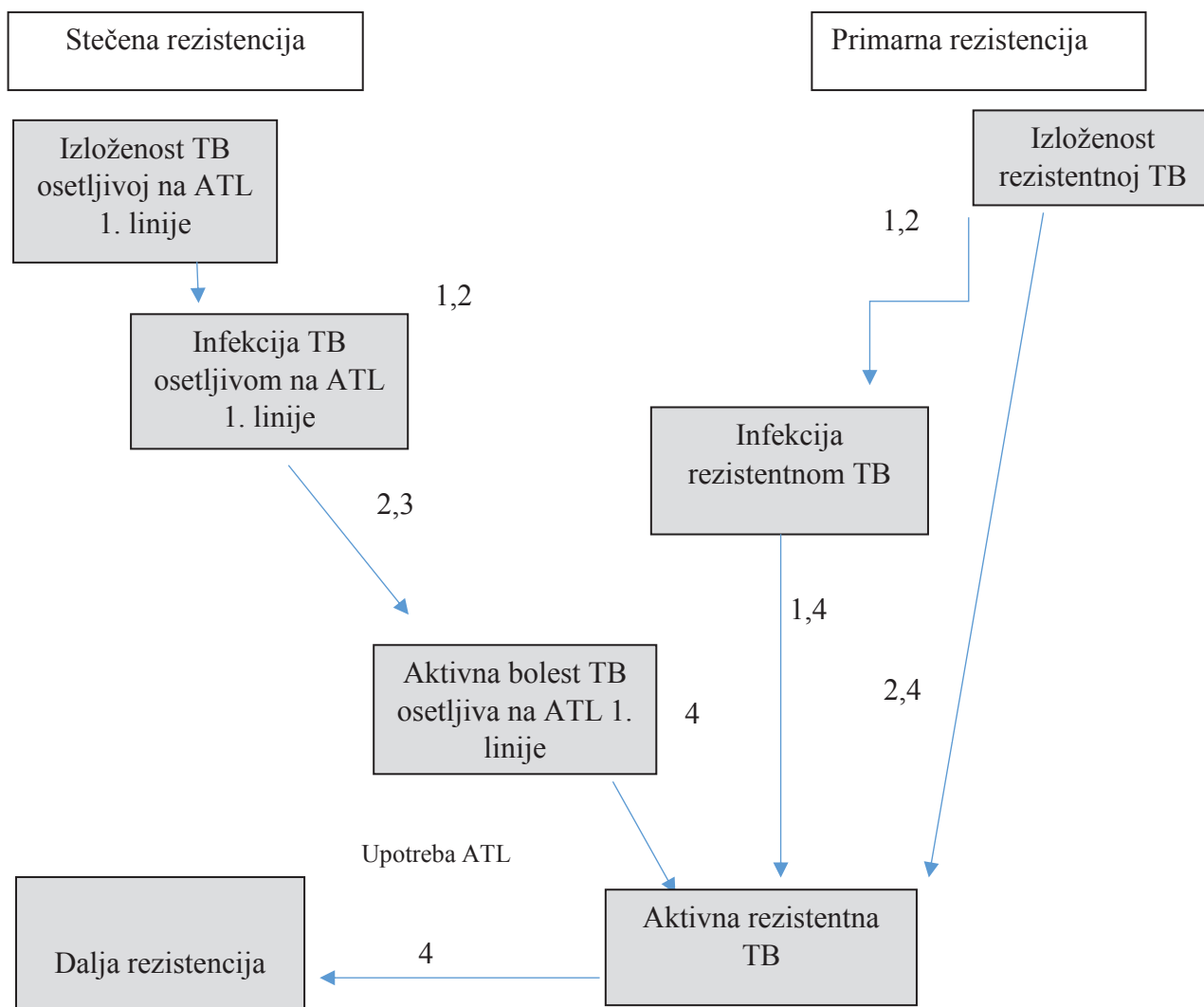
dijagnostiku MDR TB (mikroskopiju, kultivaciju i test rezistencije na antituberkulotike prve linije).

Sa ciljem poboljšanja terapijskom režimu i uspeha lečenja obolelih od MDR TB u Srbiji, prema vodičima SZO, tokom projekta Ministarstva zdravlja realizovana je podrška sprovođenju direktno opservirane terapije (DOT) za obolele tokom trajanja ambulantne faze lečenja. Podršku su sprovodile zdravstvene ustanove u kojima se ambulantno leče oboleli iz sredstava donacije tako što su obezbeđivali motivaciju za svakodnevno uzimanje terapije pod nadzorom zdravstvenog radnika, bilo nadoknađivanjem troškova svakodnevni dolazaka pacijenta u ambulantu, bilo svakodnevni odlazaka zdravstvenog radnika u kućnu posetu. Motivacija za pacijente je uključivala i prehrambene i higijenske namirnice, osim alkoholnih pića i cigareta, odevne predmete, medicinska pomagala, ono što je u okviru raspoloživih sredstava obolelom bilo najpotrebnije i motivisalo ga da istraje u lečenju. Ove aktivnosti doprinele su poboljšanju uspeha lečenja obolelih od MDR TB u Srbiji koji je za 2010. iznosio 71%, u odnosu na 60% u 2009. godini što u svetskim okvirima predstavlja odličan rezultat (17). Podrška obolelima se ne sprovodi po završetku pomenute donacije.

1.6. Faktori rizika za nastanak multirezistentne tuberkuloze

Postoje dva najznačajnija međusobno povezana puta koja vode do razvoja aktivne rezistentne TB (3).

Grafikon 7: Putevi razvoja rezistentne tuberkuloze



Faktori koji mogu sprečiti transmisiju ili progresiju:

1. Kontrola infekcije i intervencije u okolini
2. Dobar imunitet domaćina
3. Lečenje latentne infekcije TB bacilom
4. Kvalitetna dijagnostika, lečenje, podrška obolelima i zbrinjavanje rezistentne TB

Napomena: Strelice predstavljaju progresiju duž dve putanje. Brojevi predstavljaju faktore koji mogu doprineti sprečavanju progresije

Stečena rezistencija Stečena rezistencija je rezultat neadekvatnog, nekompletnog lečenja ili lečenja lošeg kvaliteta što omogućava razvoj mutanata rezistentnih sojeva.

Ako se TB osetljiva na ATL prve linije leči terapijskim režimom zasnovanim isključivo na jednom efikasnom leku, postoji rizik da će se bakterija sa rezistentnim mutacijama umnožavati dodatno tokom lečenja i vremenom postati dominantni soj.

Ako je osoba zaražena sojem koji je prvobitno rezistentan na određeni lek, lečena tim lekom plus novim dodatnim lekom, onda postoji rizik od razvoja rezistencije na dodatni lek. Uvodjenje pojedinačnih lekova korak po korak u terapijskim režimima može dovesti do težih oblika rezistencije i na kraju do neizlečivih oblika bolesti.

Simultane prirodne mutacije *Mycobacterium tuberculosis* koje rezultuju otpornošću na više od jednog leka su veoma retke. Iz tog razloga, odgovarajuće lečenje kombinacijom od nekoliko visokokvalitetnih lekova druge linije značajno smanjuje rizik nastajanja rezistentnih sojeva, što predstavlja glavni argument za korišćenje lekova visokog kvaliteta u lečenju rezistentnih oblika tuberkuloze uz adekvatno pridržavanje terapijskom režimu od strane obolelog.

Loš odgovor na terapiju i stečena rezistencija mogu biti uzrokovani neodgovarajućim lečenjem, neodgovarajućim kvalitetom lekova, diskontinuitetom u procesu nabavke i faktorima koji se odnose na obolelog a koji kompromituju pridržavanje terapijskom režimu i ugrožavaju uspeh lečenja (Tabela 1). Takođe, slabosti zdravstvenog sistema i socijalne determinante doprinose uticaju prethodnih faktora i opisani su u daljem tekstu.

Tabela 4: Faktori koji doprinose lošim ishodima lečenja tuberkuloze

Pružaoци zdravstvenih usluga: Neadekvatno lečenje	Lekovi: Neodgovarajuća nabavka/kvalitet	Oboleli: Neodgovarajući unos lekova ili odgovor na terapiju
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neadekvatni vodiči ✓ Nepoštovanje uputstava ✓ Odsustvo uputstava ✓ Loša edukacija ✓ Finansijska obeshrabrenja ✓ Loša edukacija obolelih ✓ Slabo praćenje lečenja ✓ Loše zbrinjavanje neželjenih dejstava lekova ✓ Slaba podrška lečenju ✓ Slabo organizovani i finansirani programi kontrole 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lekovi lošeg kvaliteta ✓ Nedostatak određenih lekova (odsustvo zaliha i prekidi u nisperuci) ✓ Loši uslovi skladištenja ✓ Neadekvatne doze i kombinacije lekova ✓ Loši propisi vezani za lekove 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nedostatak informacija ✓ Nedostatak podsticaja za pridržavanje terapijskom režimu ✓ Neželjeni efekti ✓ Socijalne barijere ✓ HIV ✓ Diabetes mellitus ✓ Podhranjenost ✓ Malapsorpcija ✓ Korišćenje supstanci/zavisnosti ✓ Psihijatrijska stanja

Primarna rezistencija Primarna rezistencija podrazumeva da je osoba inficirana rezistentnim sojem bacila tuberkuloze. Put transmisije rezistentne TB je isti kao i TB osetljive na ATL prve linije. Visoka prevalenca rezistentne TB u zajednici povećava rizik ekspozicije rezistentnoj TB. Nedijagnostikovani, nelečeni ili neadekvatno lečeni slučajevi rezistentne TB doprinose održavanju prevalencije rezistentne TB, kao i prisustvu visokog procenta zaraznih među obolelima od rezistentne TB. Određene karakteristike okruženja (prenaseljenost, slaba ventilacija i loše mere sprečavanja širenja infekcije u zdravstvenim ustanovama i drugim zatvorenim sredinama), takođe doprinose prenosu rezistentne TB.

Slično kao i kod TB osetljive na ATL prve linije, infekcija rezistentnom TB progredira u aktivnu bolest kod manjeg broja inficiranih i infekcija može da ostane latentna duži vremenski period. Loše stanje imunog sistema povećava rizik od progresije infekcije u aktivnu bolest, zato faktori koju mogu da ugroze imuni sistem (HIV, podhranjenost, dijabetes, silikoza, pušenje, zloupotreba alkohola, širok spektar sistemskih bolesti i terapija imunosupresivnim lekovima) su takođe faktori rizika za razvoj aktivne rezistentne TB.

Vakcina Bacillus Calmette–Guérin (BCG) sprečava teške forme TB kod dece i ima protektivno dejstvo za pluća kod dece i odraslih (mada se procene efikasnosti za plućne bolesti u velikoj meri razlikuju). Nije jasno da li BCG vakcina ima ukupan efekat na ublažavanje TB kao problema u opštoj populaciji. Efikasnost vakcinacije je ista i za rezistentnu TB (18).

1.7 Determinante zdravlja kao faktori rizika za TB i MDR TB

1.7.1 Definicija i klasifikacija determinanti zdravlja

Mnogo faktora utiču na ljudsko zdravlje, kao i na nastanak, tok i razvoj bolesti. Da li će ljudi oboleti ili ostati zdravi određeno je splotom različitih uslova, čovekovim ličnim svojstvima i različitim činiocima koji okružuju čoveka (socijalna, ekonomska i fizička okolina). U literaturi postoji mnogo definicija i klasifikacija faktora koji se nazivaju determinantama zdravlja. Generalno se definišu kao širok spektar ličnih, ekonomskih i okolinskih faktora koji određuju zdravlje individue ili zajednice. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) postoji devet grupa determinanti zdravlja (19):

1. Dohodak i socijalni status (kad su visoki, povezani su sa dobrim zdravljem);
2. Obrazovanje (kad je nisko povezano je sa lošim zdravljem, stresom i manjim samopoštovanjem);
3. Fizička okolina (čista voda, čist vazduh, zdravo stanovanje, komunikacije i putevi-bolje zdravlje);
4. Zaposlenje i radni uslovi (zaposleni su zdraviji, naročito oni koji imaju kontrolu nad svojim radnim uslovima);
5. Mreža socijalne podrške (veća podrška – bolje zdravlje). Kultura, običaji, tradicija i verovanja u porodici i zajednici takođe utiču na zdravlje;
6. Genetski faktori (nasleđe igra delimičnu ulogu u određivanju dužine života, zdravlju i verovatnoći za dobijanje neke bolesti);
7. Individualno zdravstveno ponašanje i veštine savladavanja stresa, (balansirana ishrana, fizička aktivnost, pušenje, upotreba alkohola);
8. Zdravstvena služba, njena dostupnost i korišćenje kao i ispunjenje zadataka u oblasti prevencije i lečenja;
9. Pol (muškarci i žene imaju različite bolesti u različitim godinama starosti).

Centri za kontrolu bolesti (CDC) definišu pet grupa determinanti (20):

1. Biološki faktori i genetika
2. Individualno ponašanje
3. Socijalna okolina
4. Fizička okolina
5. Zdravstveni sistem

Istraživanja bazirana na poslednjoj kategorizaciji faktora, pokazala su da biološki i genetski faktori zajedno sa individualnim zdravstvenim ponašanjem ostvaruju do 25% uticaja na populaciono zdravlje, dok faktori iz grupe socijalne i fizičke okoline, zajedno sa zdravstvenom službom učestvuju sa 75% uticaja.

Nasuprot ovim naučnim dokazima, koji ukazuju da je najveći broj faktora koji određuje naše zdravlje van domašaja individualnih promena ponašanja, nalaze se i brojni naučni dokazi koji podržavaju programe i javno zdravstvene aktivnosti usmerene upravo na promene individualnog ponašanja. Dugi niz godina su skoro u potpunosti ostajali po strani oni faktori koji se karakterišu širokim setom ekonomskih, socijalnih ili političkih uticaja. To je grupa faktora pod zajedničkim nazivom “socijalne determinante“ zdravlja kojima još uvek nije poklonjena neophodna pažnja u dokumentima zdravstvene politike.

1.7.2. Socijalne determinante zdravlja

Koncept socijalnih determinanti zdravlja baziran je na naučnim dokazima koji dokumentuju osetljivost ljudskog zdravlja (kako individualnog tako i grupnog) na promene u socijalnoj okolini (21). Najčešće se govori o direktnom uticaju na zdravstvene ishode, od kojih je mortalitet najznačajniji (22). Kao i kada je reč o determinantama zdravlja generalno, tako i za socijalne determinante postoje brojne definicije. Centri za kontrolu i prevenciju bolesti definiše socijalne determinante kao “način na koji ljudi žive, rade i provode svoje slobodno vreme. Nejednakost u socijalnim uslovima ljudi reflektuje se u nejednakoj šansi za uspeh u životu“ (23). SZO definiše socijalne determinante kao uslove u kojima su ljudi rođeni, odrasli, u kojima rade i stare, kao i sisteme uspostavljene da se brinu o bolesnima (21). Ti uslovi određeni su širokim setom snaga ekonomske, socijalne i političke strukture (22). Centri za kontrolu i prevenciju bolesti takođe govore o socijalnim determinantama kao o kompleksnim integrisanim socijalno ekonomskim strukturama koje se međusobno poklapaju a povezane su sa fizičkom okolinom, zdravstvenom službom, strukturnim i društvenim faktorima koji su odgovorni za najveći broj zdravstvenih nejednakosti. Oblikovani su distribucijom novca, moći i resursa na globalnom, nacionalnom i lokalnom nivou i mogućnošću da se očuva, unapredi i održi zdravlje (23). U svom tekstu iz 2003. godine, SZO govori o sledećim socijalnim determinantama: socijalni gradijent, stres, rani početak života, socijalna izolacija, rad i radni uslovi, nezaposlenost, socijalna podrška, bolesti zavisnosti. Ovoj listi dodaje se obrazovanje, stanovanje, stigmatizacija, kao i zdravstvena služba i njena dostupnost (21).

Poslednjih godina se, kao značajna socijalna determinanta pominje i socijalni kapital. U literaturi postoje brojni radovi koji dokumentuju vezu fizičkog i mentalnog zdravlja, odnosno zdravstvenih ishoda i socijalnog kapitala (24). Socijalni kapital se definiše kao “karakteristike socijalne organizacije kao što su mreže, norme, društvena verovanja koji olakšavaju komunikacije i kooperacije u svrhu multiple koristi“. Operacionalizacija socijalnog kapitala obuhvata procenu resursa kojima raspolaže individua i zajednica. Merenje tih resursa obuhvata:

- merenje nivoa međusobnog poverenja - broj osoba u okolini kojima se može verovati
- recipročna socijalna razmena - broj osoba na koje se može računati u svakom vidu pomoći
- članstvo u organizacijama, klubovima i slično – pripadanje mreži (25).

1.7.3. Socijalne determinante tuberkuloze

Tuberkuloza je, mnogo pre pojave koncepta o determinantama zdravlja u literaturi bila opisana kao bolest koja disproporcionalno pogađa pojedine populacione grupe, prevashodno marginalizovane (21). Kasnija istraživanja pokazala su da se 50 % varijacija u incidenci i prevalenci tuberkuloze po zemljama u svetu može povezati sa varijacijama u nivou socijalno ekonomskog razvoja, kao i sa distribucijom resursa unutar pojedinih grupacija u zemlji (26). Zapaženo je i da se rešavanje problema TB u marginalizovanim grupama i sredinama postizalo metodama koje su pored tradicionalnih, javnozdravstvenih mera (vakcinacija, izolacija i slično) uključivale i promene u fizičkoj i socijalnoj sredini. Bolje razumevanje razloga zbog kojih se tuberkuloza širi u nerazvijenim sredinama kao i začeci prikupljanja informacija o socijalnim determinantama zdravlja činili su početke novog pristupa u rešavanju tuberkuloze (27). Objašnjenje mehanizma delovanja socijalnih determinanti zdravlja za nastanak i razvoj tuberkuloze, složen je zadatak na kome se još uvek radi. Jedan od opisanih mehanizama delovanja je porast delovanja u oblasti neposrednih rizika za nastanak tuberkuloze (28, 29). Neposredni rizici uključuju one faktore koji direktno povećavaju izlaganje infekciji ali isto tako ruše snage domaćina u borbi protiv infekcije. To su HIV, malnutricija, pušenje, zagađenje unutrašnje sredine, maligniteti, dijabetes, široki spektar hroničnih, masovnih, nezaraznih oboljenja (koomorbiditeti) kao i imunosupresivna terapija. Evidentno je da je najveći broj neposrednih rizika direktno potiče iz grupe socijalnih determinanti zdravlja. Ako je socijalno-ekonomska sredina značajna determinanta zdravlja

onda iz nje proizilaze neposredni rizici kao što su loša ventilacija, prenaseljenost, gladovanje, podhranjenost, nedostatak higijene i slično. Značajan broj studija se u literaturi se bavio socijalnim determinantama TB i izdvaja sledeće determinante:

- alkoholizam se pominje kao značajan rizik sa snažnim uticajem na negativan ishod bolesti koji je povezan i sa reinfekcijama (30, 31, 33);
- nezaposlenost, siromaštvo, posedovanje malog broja ličnih dobara, gladovanje, podhranjenost i nizak obrazovni nivo (32, 33);
- loši uslovi stanovanja, prenaseljenost, loša ventilacija, boravak u zatvoru (33);
- depresija i stres sa svojim negativnim dejstvom na imuni sistem (34);
- stigma se povezuje sa negativnim zdravstvenim ishodom jer predstavlja prepreku u saradnji sa zdravstvenom službom i utiče na povećanje dužine vremena koje protekne pre nego što se traži lekarska pomoć, dobije dijagnoza i terapija (35);
- nedostatak znanja takođe se povezuje sa negativnim ishodom. Znanje, samo po sebi, predstavlja kompleksnu varijablu koja govori o nedostatku formalnog obrazovanja, često o nezaposlenosti i siromaštvu. Nisko znanje utiče na produženje vremena za traženje lekarske pomoći, na nedovoljnu saradnju sa lekarom i slično (36);
- snažna socijalna podrška i dobra socijalna mreža kod osoba imaju za posledicu povoljnije zdravstvene ishode (33);
- čitav splet faktora koji se svrstavaju u individualno ponašanje imaju negativan uticaj na ishod bolesti. Individualno ponašanje je takođe kompleksna varijabla koja je pod snažnim uticajem socijalne sredine (37);

Zato se ponovo podvlači da je kod intervencija u cilju promena individualnih faktora kao što u pušenje, alkoholizam, traženje lekarske pomoći i slično neophodno istovremeno delovati na korene zdravstvenog ponašanja u zajednici a ne samo na individualne promene.

Sumirajući socijalne determinante i rizike za tuberkulozu Lonrot 2011. navodi (33): nacionalni dohodak, distribuciju resursa, HIV, pušenje, podhranjenost, dijabetes, zagađenu unutrašnju okolinu, zatvor, prenaseljenost, silikozu i drugo (malignitet, sistemske bolesti, imunosupresivna terapija, godine, hronične infekcije, depresije, stres, spoljno zagađenje). Ove odrednice na svim nivoima prožimaju i dva puta razvoja rezistentne tuberkuloze (grafikon 7) (3).

1.7.4. Socijalne determinante multirezistentne tuberkuloze

Identifikujući neodgovarajuću terapiju kao glavnog uzročnika za nastanak ovog oblika bolesti i objašnjavajući faktore koji dovode do njene pojave, SZO otvara prostor za široko polje proučavanja socijalnih determinanti koje utiču na rizik od razvoja rezistencije (3,16, 38). Postoji značajno manji broj radova u literaturi koji se bave problemom MDR TB, ali u poslednjih 10 godina sve je više naučnika zainteresovano za ovaj problem, tako da postoji i sve veći broj radova koji dokumentuju povezanost MDR TB i socijalnih determinanti zdravlja. Posebno se pominju siromatvo, loši uslovi života, razni uzroci socijalne vulnerabilnosti, kao i nerazvijenost i dostupnost zdravstvene službe. Pored toga ističe se potreba boljeg razumevanja faktora vezanih za ponašanje (individualnog i na nivou zajednice) (39).

1. Faktori koji potiču od davaoca usluge /zdravstvenog radnika.

- neadekvatan terapijski režim
- neodgovarajuće doze
- neodgovarajući lekovi
- kratko vreme primanja terapije

2. Lekovi lošeg kvaliteta

3. Faktori koji potiču od pacijenta

- odsustvo pridržavanja terapijskom režimu i nesaradnja

Zatvor je često u radovima pominjan kao faktor rizika (40, 41) zatim prolongirane hospitalizacije (42, 43) upotreba alkohola (30, 31) i prisustvo HIV infekcije (44).

Socijalna izolacija je jedna od najznačajnijih determinanti. Najveći broj socijalno izolovanih pacijenata kasno započne lečenje i ne pridržava se terapijskog režima (45).

Stigma svojim posledicama doprinosi izolaciji, što je čini značajnom determinantom MDR TB (35).

Studija slučajeva i kontrola koja je obuhvatila Francusku, Nemačku, Italiju i Španiju (46) utvrdila je sledeće determinante MDR TB:

- intravensko korićenje droge,
- pripadnost populaciji migranata/tražilaca azila,

- visinu prihoda,
- život u staračkom domu,
- smeštaj institucionalnog karaktera,
- iskustvo ranije tuberkuloze plućne lokalizacije,
- boravak u zatvoru,
- poznat kontakt sa obolelim od tuberkuloze,
- imunosupresivna stanja bez HIV-a,
- AIDS,
- lokalizacija sadašnje tuberkuloze pluća
- karakteristike zdravstvene službe.

Slabo funkcionisanje zdravstvenih sistema je značajan faktor koji doprinosi lošim ishodima dijagnostike i terapije što može dovesti do razvoja i širenja rezistentne TB (3).

Osnovni aspekti dobrog zdravstvenog sistema uključuju:

- dovoljno sredstava za finansiranje i univerzalnu dostupnost zdravstvene zaštite;
- efikasno upravljanje svim vrstama resursa i zakonodavstvo;
- dobro razvijena infrastruktura zdravstvene zaštite;
- dobro obučeni i motivisani kadrovi;
- neprekinuto snabdevanje i dobro upravljanje lekovima;
- dobra dijagnostika;
- dobro funkcionisanje zdravstvenog informacionog sistema, uključujući i dobar sistem nadzora nad bolestima.

Postoje brojne slabosti i izazovi u svim segmentima zdravstvenih sistema koje su naročito izražene u slabo i srednje razvijenim zemljama. Osim toga, slabe imigracione politike i nemogućnost zdravstvenih sistema da se izbore sa velikim prilivom imigranata tokom vanrednih situacija može da dovede do smanjenog pristupa kvalitetnim zdravstvenim uslugama i loših životnih uslova među izbeglicama i drugim migrantima.

Prevalencije rezistentne TB imaju tendenciju da budu sve više u zemljama sa srednje visokim prihodima među siromašnim i ranjivim grupama stanovništva. Te zemlje će se suočiti sa sve većom pojavom rezistentnih oblika TB ukoliko ne pristupe detaljnom sagledavanju svih faktora rizika i sprovođenju intervencija koje su usmerene na ove populacione grupe (3,16,38).

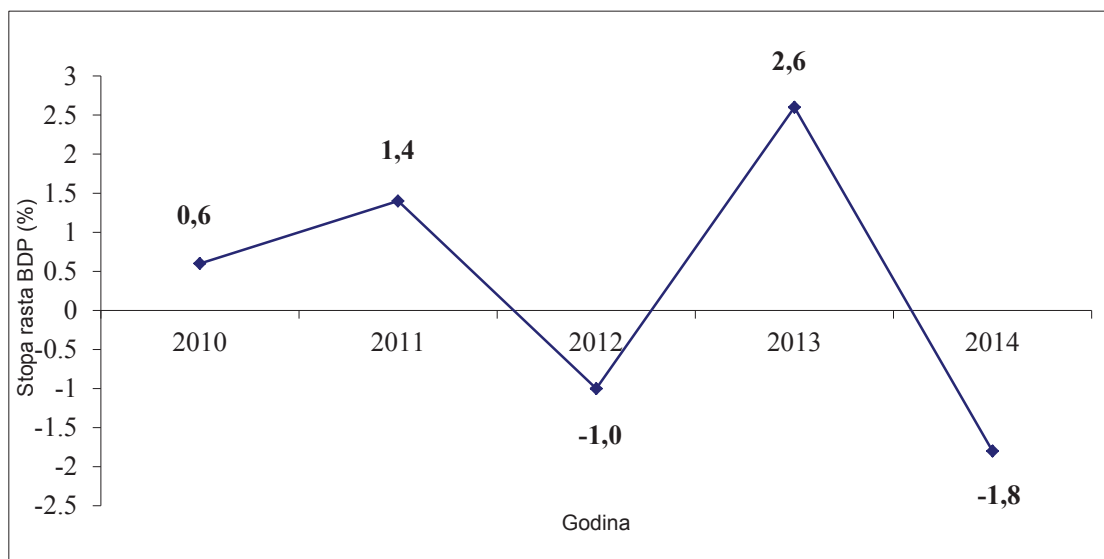
1.8. Socio-ekonomski pokazatelji u Srbiji

Oštra finansijska kriza i recesiona kretanja prekinuti su 2013. godine rastom dinamike privrednih aktivnosti u ekonomiji Srbije. Međutim, 2014. godine čitava domaća ekonomska aktivnost u velikoj meri je pod uticajem negativnih efekata poplava koje su u pogodile Srbiju. Sektori energetike i rudarstva pretrpeli su najveće štete od poplava, dok je smanjena aktivnost u prerađivačkoj industriji pre svega rezultat sporijeg rasta naših glavnih spoljnotrgovinskih partnera u evro zoni. Tek u poslednjem kvartalu 2014. godine, ekonomska aktivnost počinje da se oporavlja. Kada se posmatra sa rashodne strane, ovakvo kretanje ekonomske aktivnosti u najvećoj meri je uslovljeno smanjenjem privatne potrošnje i nižim privatnim investicijama. Pozitivan doprinos ostvarile su investicije države. Uticaj neto izvoza je neutralan, s obzirom na to da je sporiji rast uvoza, usled mera fiskalne konsolidacije, kompenzovao usporavanje izvoza izazvano poplavama i nižom eksternom tražnjom. Inflatorni pritisci su dodatno oslabili i bili veoma niski tokom 2014. godine, usled niske agregatne tražnje, a sama inflacija je znatno ispod donje granice dozvoljenog odstupanja od cilja. Domaća valuta je tokom 2014. godine relativno stabilna. Međutim, nezaposlenost je relativno visoka. Nedostatak sopstvenih izvora u sklopu finansijskih aktivnosti nameće potrebu za daljim zaduživanjem, tako da se već dostignuti visoki nivo zaduženosti, u toku 2014. godine dodatno uvećava.

Bruto domaći proizvod je najvažniji pokazatelj ekonomskog razvoja i makroekonomske stabilnosti. On predstavlja meru ukupne ekonomske aktivnosti svih rezidentnih institucionalnih jedinica, pri čemu je obuhvaćena proizvodnja kako materijalnih dobara tako i svih vrsta usluga. Stopa rasta bruto domaćeg proizvoda u 2010. godini u Srbiji beleži skromnih 0,6%, da bi u 2011. godini bio nastavljen započeti rast i ostvarena stopa od 1,4%. Nakon dvogodišnjih pozitivnih kretanja, u 2012. godini bruto domaći proizvod ponovo pokazuje negativnu stopu rasta, odnosno smanjenje za 1,0% u odnosu na prethodnu godinu (grafikon 6). Bruto domaći proizvod u 2013. godini beleži značajniji pozitivan rast od 2,6%. U 2014. godini bruto domaći proizvod opao je za 1,8% i iznosi 4635 evra (6141 US\$) po stanovniku. Ukupan bruto domaći proizvod procenjen je na 33.059 miliona evra. Smanjenje privredne aktivnosti posebno je izraženo kod razmenljivih sektora, koji svaki ponaosob ima veliki udeo u stvaranju bruto domaćeg proizvoda: rudarstvo, prerađivačka industrija, snabdevanje električnom energijom, gasom i parom i snabdevanje vodom i upravljanje

otpadnim vodama. Posebno oštar pad zabeležen je u industrijskoj proizvodnji, od čak 6,5% u odnosu na prethodnu godinu, kada je ostvarila stopu rasta iznad rasta ukupne ekonomije (5,5%).

Grafikon 8. Stopa rasta bruto domaćeg proizvoda (%), Srbija, 2010–2014.

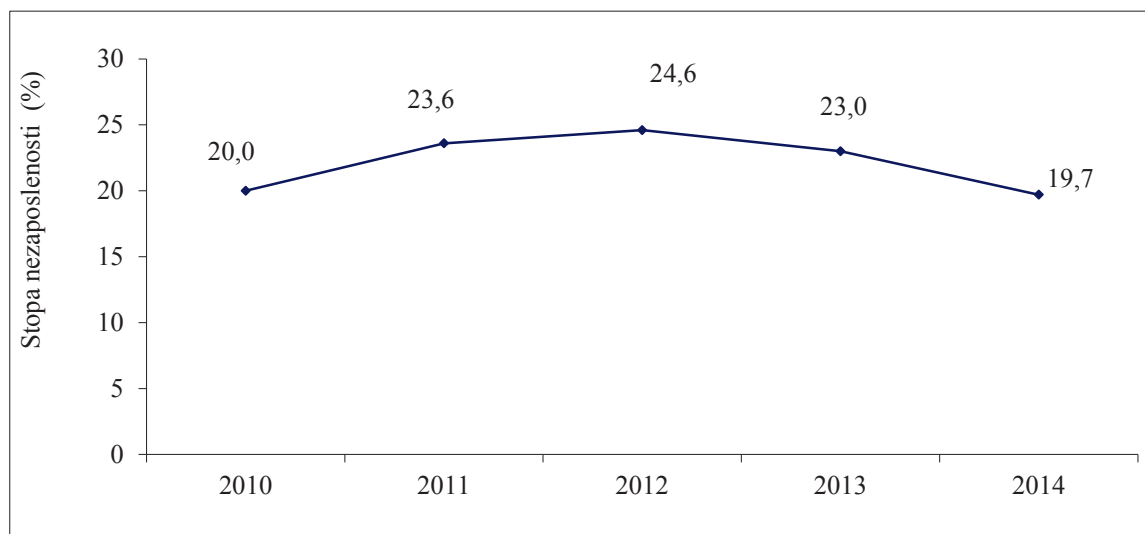


Izvor podataka: Republički zavod za statistiku Republike Srbije, Ministarstvo finansija

Prema zvaničnim podacima Ministarstva finansija, javni dug na kraju 2014. godine iznosio je 71% BDP-a, odnosno bio je za čak 11,4 procentnih poena viši u odnosu na 2013. godinu.

Stopa nezaposlenosti stanovništva radnog uzrasta, kao bazični indikator tržišta rada, u padu je od 2013. godine, tako da je u 2014. godini na nivou od 19,7%. Nezaposlenost u Srbiji je znatno viša u odnosu na prosek Evropske unije (10,2%) i u odnosu na većinu zemalja u okruženju (grafikon 9).

Grafikon 9. Stopa nezaposlenosti stanovništva radnog uzrasta, Srbija, 2010–2014.

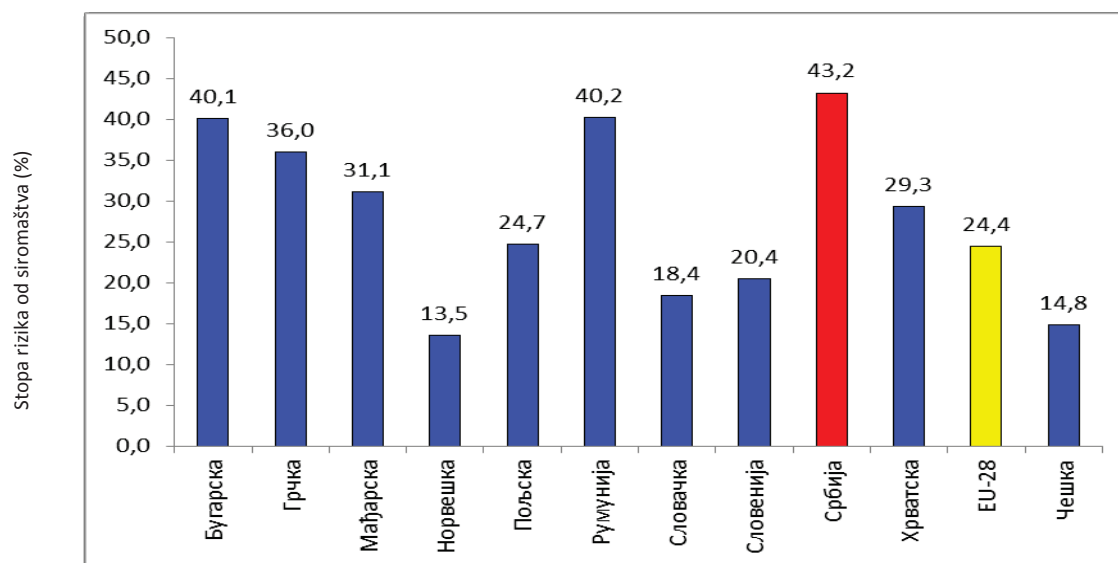


Izvor podataka: Republički zavod za statistiku Republike Srbije

Prag rizika od siromaštva u 2014. godini iznosio je mesečno prosečno 13.408 dinara za jednočlano domaćinstvo. Kada se izrazi u PPS, prag rizika siromaštva za jednočlano domaćinstvo iznosi 235 evra na mesečnom nivou. Posmatrano u odnosu na 2013. godinu, došlo je do porasta stope rizika od siromaštva za 1,1 procentni poen.

Međutim, najvažniji pokazatelj ugroženosti je stopa rizika od siromaštva ili socijalne isključenosti. Rizik siromaštva ili socijalne isključenosti integriše sva tri faktora rizika: stopu rizika od siromaštva, nizak intenzitet rada i izrazitu materijalnu deprivaciju i njemu je u 2014. godini bilo izloženo čak 43,2%, stanovnika Srbije. To je izrazito loša performansa, s obzirom na to da je ova stopa na nivou Evropske unije prosečno iznosila 24,4% (grafikon 10). Nizak intenzitet rada ima stopu od 15,2%, dok je stopa izrazite materijalne uskraćenosti čak 26,4% (47).

Grafikon 10. Stopa rizika od siromaštva ili socijalne isključenosti u Srbiji i izabranim evropskim zemljama, 2014.



Izvor podataka: Eurostat, <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>; Republički zavod za statistiku, <http://webrzs.stat.gov.rs/axd/index.php>

1.9. Programi prevencije i kontrole tuberkuloze u svetu i Republici Srbiji

Najveći napredak u kontroli tuberkuloze u svetu u poslednje dve decenije ostvaren je zahvaljujući razvoju i širokoj primeni strategija Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za kontrolu tuberkuloze, koje predstavljaju kombinacije tehničkih i organizacionih komponenti i obezbeđuju funkcionisanje dijagnostičko terapijske mreže lako primenljive u populaciji.

Sprovođenjem Strategije direktno opservirane terapije SZO (DOTS Strategy - Directly Observed Treatment Short Course – lečenje po kratkotrajnom režimu i pod direktnim nadzorom uzimanja lekova) od 1994. do 2005. godine, ojačan je zdravstveni sektor i uspostavljeni osnovni uslovi za dijagnostiku i lečenje bolesti čime se doprinelo smanjenju prenošenja tuberkuloze i sprečavanju razvoja rezistentnih oblika bolesti (48). Elementi ove strategije predstavljaju minimum neophodnih mera u kontroli TB:

1. Opredeljenje vlade da podržava aktivnosti na kontroli TB na nacionalnom i regionalnom nivou.

2. Otkrivanje slučajeva tuberkuloze direktnom mikroskopijom sputuma među pacijentima koji imaju simptome i koji se sami javljaju zdravstvenoj službi.
3. Standardizovani kratkotrajni terapijski režim koji u proseku traje 6-8 meseci u uslovima pravilnog lečenja obolelih.
4. Regularno i neprekidno snabdevanje svim antituberkuloticima dobrog kvaliteta
5. Standardizovan sistem prijavljivanja i izveštavanja o bolesti

Strategija za zaustavljanje tuberkuloze (STOP TB Strategy) je je nadogradnja DOTS strategije i uključuje (48):

1. Sprovođenje i unapređivanje direktno opserviranog lečenja,
2. Zbrinjavanje TB/HIV koinfekcije, MDR TB, zadovoljavanje zdravstvenih potreba posebno osetljivih populacija
3. Doprinos jačanju zdravstvenog sistema kroz uključivanje primarne zdravstvene zaštite,
4. Uključivanje svih pružalaca usluga,
5. Podršku obolelima od TB i zajednici i
6. Promovisanje istraživanja.

Primena STOP TB strategije u periodu od 2006. do 2015. godine je doprinela borbi protiv rezistentnih oblika tuberkuloze, udružene infekcije TB i HIV-om i promovisanju istraživanja putem jačanja zdravstvenog sistema, širenja partnerstava sa svim pružiocima usluga u sistemu zdravstvene zaštite kao i sa organizacijama civilnog društva i zajednicom (49).

Sveobuhvatan zadatak eliminacije tuberkuloze kao javno zdravstvenog problema zahteva dalje širenje obima i dometa dijagnostičko terapijskih intervencija uključujući i prevenciju tuberkuloze. U praktičnom smislu, nastavak napretka u kontroli ove bolesti na globalnom nivou posle 2015. godine zahteva intenzivnije aktivnosti u okviru i izvan programa tuberkuloze, unutar i izvan zdravstvenog sektora. U periodu od 2012. do 2014. godine razvijena je i najnovija strategija SZO (End TB Strategy) za period od 2016. do 2035. godina sa ciljem da doprinese eliminaciji tuberkuloze kao javno-zdravstvenog problema, dostizanju globalnih Milenijumskih ciljeva razvoja nakon 2015. godine i Ciljeva održivog razvoja (50,51,52). Strategija obuhvata:

1. Celovit pristup dijagnostici i lečenju tuberkuloze kroz:

- brzu dijagnostiku TB, uključujući i obaveznu primenu testa rezistencije i sistematski skrining kontakata i rizičnih grupa,
- lečenje svih oblika TB, uključujući rezistentne oblike TB i podršku pacijentima,
- zajedničke aktivnosti između programa tuberkuloze i HIV-a i zbrinjavanje komorbiditeta,
- preventivno lečenje za rizične grupe i vakcinaciju dece.

2. Čvrstu politiku i sisteme podrške, što obuhvata:

- opredeljenost i posvećenost vlade sa usmeravanjem odgovarajućih resursa u prevenciju i kontrolu tuberkuloze i praćenje i evaluaciju Programa,
- uključivanje zajednica, organizacija civilnog društva, državnih i privatnih pružalaca usluga u Program,
- zakonsku regulativu u oblasti vitalne statistike, prijavljivanja slučajeva, kvaliteta i racionalne upotrebe lekova i kontrole širenja infekcije,
- univerzalnu zdravstvenu i socijalnu zaštitu i druge mere koje se odnose na socijalne odrednice tuberkuloze.

3. Intenziviranje istraživanja i inovacija kroz:

- otkrivanje, razvoj i brzo uvođenje u primenu novih dijagnostičkih metoda, lekova i vakcina,
- operativna istraživanja u cilju unapređenja intervencija i uvođenja inovacija.

Nacionalni program kontrole tuberkuloze u Republici Srbiji sprovodi se u okviru Programa zdravstvene zaštite stanovništva od zaraznih bolesti. Nosioци realizacije programskih aktivnosti su zdravstvene ustanove i drugi oblici zdravstvene službe, državna uprava, organizacije civilnog društva i zajednica.

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je počevši od 2003. godine proglasilo kontrolu tuberkuloze za jedan od javno zdravstvenih prioriteta i započelo sa sprovođenjem programske zdravstvene zaštite od tuberkuloze zasnovane na savremenim međunarodno delotvornim strategijama.

Kao rezultat toga, razvijen je Predlog programa zdravstvene zaštite od tuberkuloze, usklađen sa DOTS strategijom SZO. Predlog programa je 2005. godine štampan u formi „Stručno-metodološkog uputstva za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji“,

kao deo Programa zdravstvene zaštite stanovništva od zaraznih bolesti od 2002. do 2010. godine. Revidirano izdanje, usklađeno sa Strategijom za zaustavljanje tuberkuloze SZO je razvijeno i štampano 2009. godine i primenjivalo se u periodu od 2009-2015.godine.

Realizacija Programa je od 1. decembra 2004. godine do 31. marta 2015. godine, bila finansijski podržana bespovratnom programskom pomoći Globalnog fonda za borbu protiv SIDE, tuberkuloze i malarije. U desetogodišnjem periodu postignuto je značajno smanjenje broja obolelih od tuberkuloze, što je rezultat više od deceniju dugih i dobro koordinisanih programskih mera sa jedne strane ali i dobrih postojećih kapaciteta antituberkulozne zdravstvene službe koja je u Republici Srbiji izgrađivana od početka 20-tih godina prošlog veka.

Iako su vodeći uzroci oboljevanja i umiranja poslednjih godina u Republici Srbiji masovne nezarazne i maligne bolesti, kontrola tuberkuloze u Srbiji još uvek nije na nivou razvijenih zemalja zapadne Evrope.

Prisustvo MDR TB u zemlji koju karakteriše pad socio-ekonomskih pokazatelja, veliki broj migranata u tranziciji iz zemalja sa visokim opterećenjem tuberkulozom i MDR TB, skreće posebnu pažnju jer predstavlja izazov od čijeg efikasnog rešavanja zavisi uspeh programa u celini.

Istraživanja faktora rizika za MDR TB u Srbiji do sada nisu rađena.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U okviru ove studije ciljevi istraživanja su bili:

1. Utvrditi da li postoji razlika u kliničkim karakteristikama i zastupljenosti pojedinih socijalnih determinanti zdravlja između osoba sa tuberkulozom osjetljivom na antituberkulotske lekove prve linije i osoba sa multirezistentnom tuberkulozom.
2. Identifikovati nezavisne prediktore nastanka multirezistentne tuberkuloze.

3. MATERIJAL I METODE

Tip studije, mesto i vreme izvođenja istraživanja

Studija slučajeva i kontrola je sprovedena u periodu od 5 godina (od septembra 2009. godine do juna 2014. godine) u 31 zdravstvenoj ustanovi u Srbiji:

- Specijalnoj bolnici za plućne bolesti “Ozren”- Sokobanja,
- Klinici za pulmologiju Kliničkog centra Srbije,
- Klinici za plućne bolesti “Knez selo” Kliničkog centra Niš,
- Institutu za plućne bolesti Vojvodine,
- Specijalnoj bolnici za plućne bolesti “Budislav Babić” Bela Crkva,
- Gradskom zavodu za plućne bolesti i tuberkulozu Beograd
- Opštoj bolnici (OB) Šabac,
- OB Loznica,
- OB Kraljevo,
- OB Novi Pazar,
- OB Prokuplje,
- OB Pančevo,
- Domu zdravlja (DZ) Veliko Gradište,
- DZ Gračanica,
- OB Leskovac,
- DZ Trstenik,
- DZ Stara Pazova,
- Zdravstvenom centru (ZC) Kraljevo,
- DZ Vranje,
- DZ Kragujevac,
- DZ Bosilegrad,
- ZC Gnjilane,
- ZC Smederevo,
- ZC Loznica,
- DZ Žitište,
- DZ Odžaci,

- DZ Varvarin,
- DZ Arilje,
- DZ Prijepolje,
- ZC Paraćin,
- DZ Bujanovac.

Grupa obolelih i kontrolna grupa ispitanika

Grupu obolelih su činile osobe obolele od tuberkuloze ,starije od 15 godina, kojima je po prvi put laboratorijski potvrđena dijagnoza MDR- TB u periodu trajanja istraživanja.

Kontrole su činile osobe kod kojih je postavljena po prvi put dijagnoza tuberkuloze koja je osetljiva na antituberkulotske lekove prve linije. Za svakog obolelog su bile izabrane po tri kontrole. Oboleli i kontrole su bili mečovani u odnosu na datum hospitalizacije (prva tri obolela od tuberkuloze koja je osetljiva na antituberkulotske lekove prve linije koji su hospitalizovani posle dijagnostikovanja obolelog sa MDR- TB).

Kriterijumi za isključivanje ispitanika iz istraživanja su bili: oduzeta poslovna sposobnost ispitanika i nemogućnost razumevanja ciljeva i procedure istraživanja. Svi bakteriološki potvrđeni oboleli od tuberkuloze su se rutinski testirali na rezistenciju na antituberkulotske lekove prve linije (4). Definitivna dijagnoza MDR-TB podrazumevala je detekciju rezistencije *Mycobacterium tuberculosis* na izoniazid i rifampicin: izolovanjem bakterija na kulturi, identifikaciju *M. tuberculosis* kompleksa i sprovođenje testa osetljivosti na lekove koristeći čvrste ili tečne medije ili izvođenje molekularnog testa za otkrivanje TB DNK i mutacija povezanih sa rezistencijom (3).

Svi ispitanici su dali pisanu saglasnost (potpisanu saglasnost) za učešće u istraživanju, nakon što su dobili detaljne informacije o ciljevima, proceduri i dobrobiti istraživanja po učesnike i zajednicu.

Uzorak

Veličina uzorka izračunata je korišćenjem EPI-Info 3.02 statističkog softvera. Parametri koji su korišćeni za izračunavanje veličine uzorka su: prevalencija prethodno lečenih slučajeva TB 3,6% (53), odnos šansi od 10,23 za MDR-TB za prethodno lečene

slučajeve (54), odnos 1:3 između slučajeva i kontrola, vrednost od 90% za jačinu studije i interval poverenja od 95%. Rezultat od 112 za veličinu uzorka je povećan za 10% u slučaju manjeg odziva. U skladu sa svim prethodnim, izračunata je veličina uzorka od 124 (31 slučaj i 93 kontrole). Svi slučajevi i kontrole koji su ispunjavali kriterijume za uključivanja bili su uključeni u studiju dok se nije postigla planirana veličina uzorka.

Instrument istraživanja

Upitnikom su prikupljeni podaci od svih ispitanika (prilog 1). Osnov za njegovo dizajniranje je predstavljala literatura, a posebno radovi vezani za determinante tuberkuloze, kako senzitivne tako i rezistentne. Upitnik se sastojao od 43 pitanja koja su bila raspoređena u 9 blokova (domena) sa pitanjima koja su se odnosila na:

- Demografske i socijalno ekonomske karakteristike (pol, starost, bračno stanje, obrazovanje, zaposlenost, mesto boravka, prihod domaćinstva);
- Zdravstvene navike i ponašanja (pušenje, izloženost duvanskom dimu, upotreba alkohola, korišćenje sedstava za spavanje, sredstava za umirenje, korišćenje supstanci);
- Socijalnu podršku (broj bliskih osoba na koje se može računati u slučaju ozbiljnih ličnih problema, mogućnost dobijanja pomoći od komšija u slučaju potrebe);
- Znanje o tuberkulozi kao zaraznoj bolesti i o predispoziciji za razvoj bolesti;
- Stigmu i diskriminaciju (prisustvo subjektivnog osećaja da ljudi drugačije gledaju na njih, osećaja da će izgubiti posao i prijatelje zbog bolesti, kao i sakrivanje bolesti);
- Mentalno zdravlje (prisustvo subjektivnog osećaja nervoze, tuge, sreće, iskustvo u proživljavanju stresnih situacija);
- Izloženost štetnim materijama (pari, gasovima, dimu);
- Iskustvo boravka u kolektivu i u bolnici (ukupna dužina boravka i broj epizoda boravka);
- Faktore vezane za bolest i ponašanje traženja pomoći (prekidi u lečenju, koomorbiditeti, prethodna hospitalizacija)

Istraživački tim

Istraživački tim na terenu su činili lekari pulmolozi/pneumoftiziolozii koji su dobili sva uputstva za sprovođenje istraživanja. Anketiranje je bilo sprovedeno licem u lice. Popunjavanje svakog upitnika je trajalo do 30 minuta. Autor disertacije je bila koordinator istraživanja i deo terenskog istraživačkog tima i uradila 27 upitnika.

Obuka za rad na terenu

Svi učesnici terenskog istraživačkog tima su prošli obuku pre početka terenskog istraživanja. Obuka je uključila:

1. Opšti deo – svrhu i ciljeve, metod istraživanja, etička pitanja;
2. Specifičan deo koji se odnosi na upitnik;
3. Organizaciona pravila istraživanja – detaljno upoznavanje sa svim postupcima na mestu sprovođenja istraživanja i internoj i eksternoj komunikaciji.

Uputstva za rad na terenu

U okviru obuke svim učesnicima su bili obezbeđeni upitnik, dodatni obrasci i detaljna pisana uputstva o procedurama za pravilno sprovođenje istraživanja.

1. Osnovne informacije o istraživanju i obrazac informisane saglasnosti za učesnike u istraživanju (prilog 2);
2. Upitnik za osobe obolele od tuberkuloze;
3. Lista provere procedure istraživanja (prilog 3).

Etički principi istraživanja

Etička komponenta istraživanja je podrazumevala dve vrste paralelnih aktivnosti (53):

A. Podnošenje protokola istraživanja nadležnom etičkom odboru. Etički odbor Specijalne bolnice za plućne bolesti “Ozren” Sokobanja, ustanova u kojoj se leči najveći broj obolelih od tuberkuloze i referentna ustanova za bolničko lečenje MDR TB u Srbiji, je nakon razmatranja Protokola istraživanja doneo odluku kojom je odobreno istraživanje. Protokol je sadržao informacije o razlozima zbog kojih se istraživanje radi i jasno definisane ciljeve istraživanja koji proizilaze iz aktuelnih naučnih saznanja i prepoznatih potreba da se određena oblast istražuje:

- jasan opis predloženih metoda i tehnika koje će se koristiti u istraživanju;
- planirani broj subjekata koje će istraživanje obuhvatiti, kao i kriterijumi za uključivanje u studiju;
- informacije i formulari pripremljeni za subjekte istraživanja kao i obrazac za podpisivanje pristanka nakon informisanja;
- dokaz o kvalifikovanosti glavnog istraživača za predloženo istraživanje ili dokaz o angažovanosti stručnog konsultanta ili supervizora;
- opis načina na koji će se sačuvati poverljivost informacija tokom istraživanja;
- plan diseminacije rezultata i način korišćenja;
- plan zaštite svih učesnika u istraživanju od bilo kog eventualnog rizika;
- ostali podaci koje zahteva nadležni etički odbor.

B. Razradu etičkih principa istraživanja

1. Opravdanost istraživanja

Opisano je da potreba za ovim istraživanjem proizilazi iz definisanog stava da je neophodno stalno uvaćavati naučnu zasnovanost svih programa i aktivnosti u oblasti tuberkuloze, posebno u oblasti multirezistentne tuberkuloze (55), kao i da se naučna zasnovanost obezbeđuje kroz naučno istraživački rad. Socijalne determinante se u literaturi pominju kao druga prioritarna oblast koju bi trebalo istraživati kada je o tuberkulozi reč. Time

se u potpunosti zadovoljava značajan etički princip o opravdanosti istraživanja koje se predlaže. Važan argument je, takođe, da takvog istraživanja kod nas nema.

2. Opšti etički principi istraživanja

Opšti etički principi ovog istraživanja bazirani su na dokumentima koji regulišu etičke principe istraživanja na humanim subjektima kao što su Njiberški kodeks i Helsinška deklaracija (56). Pored toga, u definisanju tih principa bili su uzeti u obzir i stavovi izneti u CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) – ovom internacionalnom etičkom vodiču za istraživanja na humanim subjektima, koji se odnose na posebne mere zaštite subjekata istraživanja od eksploatacije u zemljama u razvoju kao i na potrebu prezentovanja informacija za pristanak na kulturno senzitivnan način (57). Svi navedeni opšti etički principi u potpunosti se odnose na istraživanja u oblasti tuberkuloze pa su iz tog razloga posebno razrađeni.

a) Princip korisnosti (ne naškoditi)

Ovaj princip podrazumeva obavezu i uložene napore istraživača da tokom planiranja i realizovanja istraživanja maksimizira korist koju subjekti mogu imati od toga, a minimizira eventualne štetne efekte. Istraživanja ovoga tipa, koja kao instrument za prikupljanje podataka koriste upitnik, po pravilu su bez rizika od štetnog delovanja ili su sa minimalnim rizikom. Eventualni rizik može se povezati sa senzitivnošću nekog od postavljenih pitanja na koje se očekuje da ispitanik odgovori, kao i sa stigmom, koja još uvek prati pojedine bolesti pa i tuberkulozu. Minimizacija rizika je postignuta dobrom informacijom za sve obuhvaćene istraživanjem. Informacija je obuhvatila razloge za istraživanje kao i način izbora subjekata koji u njega ulaze. Korist, koja se može očekivati od ovog istraživanja, jasno je bila definisana kroz njegove ciljeve, individualna i kolektivna. Istraživač je bio u obavezi da oba nivoa koristi približi subjektima istraživanja na jasan i prihvatljiv način. To objašnjenje je bilo deo ukupnih informacija koje su davane u procesu traženja pristanka nakon informisanja.

b) Poštovanje bazičnih ljudskih prava svih subjekata u istraživanju

Nekoliko principa koji slede bave se položajem subjekata u istraživanju i zaštitom njegovih prava. Obaveza istraživača je bila da svakom subjektu pristupa sa punim uvažavanjem i da ga zaštiti od izlaganja bilo kakvim neprijatnim situacijama. Postavljanje pitanja koja nisu u vezi sa istraživanjem, postavljanje nekih dodatnih zahteva pred subjekta, koji su takođe izvan okvira istraživanja karakterisana su kao primeri neetičkog ponašanja.

c) Poštovanje ličnosti i integriteta subjekta u istraživanju

Svaki subjekt istraživanja je imao puno pravo na samoodređenje i odlučivanje. Istraživači su poštovali to pravo i pristupali subjektu bez patronizirajućeg stava, davanja saveta, osuđivanja pojedinih oblika ponašanja, ubeđivanja i slično.

d) Poštovanje autonomije subjekta

Neposredno povezan sa predhodnim principom, ovaj podrazumeva potpunu autonomiju subjekta da odluči hoće ili neće biti učesnik u istraživanju, odnosno da li je spreman da odgovara na pitanja u upitniku. Autonomija podrazumeva i pravo osobe da u toku istraživanja promeni svoju odluku, tj da odustane, prekine dalju saradnju u bilo kom vremenskom periodu. Pritom, nije obavezna da objašnjava razloge zbog kojih je to učinila, niti istraživač ima pravo da traži te razloge. Istraživač nije imao pravo da osobu ubeđuje, nagovara, primorava ili stimuliše na bilo koji način da promeni svoju odluku. Pod stimulacijom se podrazumeva nuđenje novčane ili druge materijalne nadoknade, obećavanje dodatnih pogodnosti ili uskraćivanje istih i slično.

e) Dobrovoljnost

Prestavlja jedan od najznačajnijih etičkih principa istraživanja i jedini za koji je predviđena formalna procedura regulisanja. Princip podrazumeva da se učešće u istraživanju ne može, ni u kakvim okolnostima, shvatiti kao obaveza osobe samim tim što je recimo pacijent, koristi neku zdravstvenu uslugu ili ispunjava kriterije neophodne za uključivanje u studiju. Osoba je u potpunosti autonomna, kako je već istaknuto u principu autonomnosti, da donese vlastitu odluku hoće li se uključiti kao subject istraživanja ili neće. Za formulisanje takve svoje odluke svaka osoba je dobila relevantne informacije od istraživača i to na jasan i njoj razumljiv i prihvatljiv način i tek tada je pristupala odlučivanju (ovaj princip se dalje razrađuje u poglavlju "pristanak nakon informisanja")

f) Poverljivost

Princip podrazumeva obavezu istraživača da jasno definiše način na koji se obezbeđuje poverljivost podataka koji se prikupe tokom istraživanja kao i da bude spreman da informaciju o tome pruži subjektima istraživanja. Protokolom istraživanja je definisan način "postupanja" sa podacima i posebno je naglašeno da li se na osnovu prikupljenih podataka može identifikovati individualni subjekt ili je takva identifikacije onemogućena. Zatim je definisano kome će podaci biti dostupni, kako se i ko rukuje podacima i kako je planirana

diseminacija i korišćenje podataka. Bio je zadovoljen princip da svaki učesnik istraživanja i svaki subjekt istraživanja ima prava na punu informaciju o poverljivosti podataka.

g) Zaštita svih onih koji učestvuju u istraživanju

Ovaj princip se odnosi kako na subjekte istraživanja tako i na istraživački tim. Kako je već istaknuto, istraživanje pripada istraživanjima sa minimalnim rizikom za bilo kog učesnika. Primenjenu su mere koje obezbeđuju zaštitu od bilo kog eventualnog rizika: dobro planiranje istraživanja, dobijanje saglasnosti za istraživanje od svih relevantnih subjekata, adekvatna informisanost svih uključenih u istraživanje, spremnost za razgovore i otklanjanje nejasnoća, imenovanje i laka dostupnost odgovorne osobe za sve eventualne probleme, adekvatna obuka kadra.

3. Drugi etički principi od značaja za istraživanje

Istraživanje je imalo za cilj da donese korist sredini u kojoj se realizovalo i zadatak istraživačkog tima je bio da o tome informiše pripadnike lokalne zajednice;

Svi učesnici u istraživanju i ukupan istraživački tim su bili upoznati sa ciljevima istraživanja i načinom realizacije;

U dizajniranju studije, izboru obeležja, formulisanju upitnika kao i u drugim aktivnostima učestvovao je čitav istraživački tim;

Svi učesnici studije bili su upoznati sa načinom rukovanja podacima kao i korišćenjem istih;

Osobe koje su zadužene za prikupljanje podataka (anketari) su prošli posebnu obuku za taj rad;

Organizatori istraživanja su imali obavezu da obezbede adekvatne uslove za razgovor sa subjektima (privatnost, izolovanost, udobnost).

4. Pristanak nakon informisanja (inform consent)

Pristanak nakon informisanja neophodan je preduslov za svako istraživanje koje uključuje humane subjekte i rutinski je etički zahtev za učešće svakog participant/subjekta u istraživanje.

Prema CIOMS-u se definiše na sledeći način: "Pristanak dat od kompetentne individue nakon što je ona dobila, adekvatno razumela i razmatrala neophodne informacije, i na osnovu

toga donela svoju odluku o učestvoovanju u istraživanju, a da pritom nije bila izložena prinudi, neprimerenom uticaju, navođenju ili zastrašivanju“(4). Iako je, kako je rečeno, obezbeđen pristanak za sve subjekte, posebna pažnja je poklonjena tzv. vulnerabilnom subjektu. Definicije vulnerabilnosti su brojne u literaturi, ali ono što je zajednička karakteristika tih definicija je da se radi o subjektu čija je autonomija u odlučivanju smanjena, zbog čitavog niza razloga. Smanjena autonomija podrazumeva nemogućnost i teškoće u donošenju odluke, lako popuštanje pod pritiscima vezanim za karakter odluke, pa je na istraživaču da tu opasnost izbegne.

To mogu biti osobe lošeg socijalno ekonomskog i obrazovnog statusa, različitog etničkog porekla, sa nedovoljnim znanjem jezika, sa proskribovanim oblicima ponašanja i slično. To mogu biti, takođe, i osobe koje su u nekom od zavisnih odnosa sa istraživačem. U ovom istraživanju se radilo upravo o takvim subjektima. Oni su , bez izuzetka, pacijenti u zdravstvenom sistemu a istraživanje se sprovodi u tom okruženju, a pored toga, istraživači su u najvećem broju slučajeva bili istovremeno i ordinirajući terapeuti. Napomenuto je da nemogućnot razdvajanja terapeutske uloge od uloge istraživača može predstavljati prepreku, ako zdravstveni radnik podrazumeva da subjekt ima obavezu da učestvuje u istraživanju. Takođe skrenuta je pažnja na poznavanje, razumevanje, podršku pravima subjekta i njegovu autonomiju u odlučivanju.

Za dobijanje pristanka nakon informisanja pripremljena je pismena informaciju koja sadrži sve ono što je potrebno subjektu i istovremeno predstavlja formalni dokument koji se čuva u dokumentaciji. Zdravstveni radnik koji je vodio postupak dobijanja pristanka je poznavao tekst tog dokumenta u formi da ga je mogao verbalno preneti subjektu, odnosno o njemu razgovarati a ne čitati ga.

Osnovni elementi sadržani u tom dokumentu su:

- Kratak, jasan, na jednostavnom jeziku, opis ciljeva istraživanja kao i procedura koje će se koristiti. Ovde je naglašeno da će se koristiti upitnik/ razgovor sa subjektom i to je način na koji se ovo istraživanje realizuje.
- Jednostavno objašnjenje kako je subjekt izabran za istraživanje - odgovor na pitanje “zašto baš ja”.
- Objašnjenje vezano za postojanje rizika po subjekat. Objašnjeno je da ova istraživanja nemaju nikakav fizički rizik, postoji minimalan socijalni rizik zbog senzitivnoti nekih

informacija, ali je on zanemarljiv u uslovima kada je obezbeđena potpuna poverljivost informacija.

- Objašnjenje vezano za postojanje koristi za subjekat. Korist se posmatara kao individualna i kolektivna za sve obolele od tuberkuloze i odnosi se na bolju zdravstvenu zaštitu, bolje zdravstvene ishode kao i rešavanje onih determinanti bolesti koje su direktno vezane za nastanak i razvoj oboljenja.
- Detaljno pojašnjenje prava subjekta u istraživanju: šta ako ne pristane, pravo na promenu mišljenja, odustajanje i slično. Akcenat je na autonomiji i na nepostojanju bilo kakvih konsekvenci za nepristanak.
- Kako će se koristiti podaci dobijeni iz istraživanja. Ovde je naglašeno da se podaci koriste u svrhu poboljšanja stanja u zdravstvenoj i socijalnoj zaštiti i da imaju isključivo stručnu namenu, kao i da ostaju u krugu stručnjaka za ovu oblasti. Istaknuto je nepostojanje mogućnosti identifikacije pojedinačnih imena, mišljenja i stavova.
- Svaki participant je dobio podatke o osobi koja je koordinirala istraživanje i kojoj se može obratiti u slučaju bilo kakvih propusta, nejasnoća ili nepredviđenih situacija.

Nakon što je dobio potrebne informacije i imao je dovoljno vremena da razmisli, subjekt koji je odlučio da da pristanak za učešće u istraživanju je dobio pripremljeni formular da to i potpiše. Ako je subjekt nepismen bilo je predviđeno da stavi neki znak umesto potpisa. Potpisani formular je potpisala i osoba koja je vodila razgovor i odložila ga u zasebnu fasciklu, odvojenu od upitnika.

Subjekt koji je odbio učešće je evidentiran, imenom i prezimenom u poseban spisak koji služi u svrhu podataka o obuhvatu uzorka. Subjekti koji su bili zainteresovani su informisani o tome zato se ti spiskovi prave.

DESET PRAKTIČNIH UPUSTAVA I KORAKA KOJA SU DATA ANKETARIMA U PROCESU DOBIJANJA PRISTANKA U OVOM ISTRAŽIVANJU (adaptirano prema 56)

1. Razgovor obavljati u adekvatnoj prostoriji gde sagovornici mogu udobno da sede u "lice u lice" poziciji. Prostorija mora da obezbedi privatnost tokom razgovora;
2. Osoba koja vodi razgovor poznaje principe savetodavnog rada i dobre komunikacije i ima u tome iskustva;
3. Jedan od tih principa koji je vrlo značajan je: pažljivo slušanje i obraćanje pažnje na subjektive nedoumice i brige;

4. Informacije koje se daju subjektu su jasne, saopštene na razumljivom jeziku, bez stručnih izraza. Subjektu se predoči i sadržaj upitnika kao i okvir pitanja na koja će on odgovarati;
5. Nakon što su date informacije potrebno je subjekta pitati da li ima dodatna pitanja i zatim na njih odgovoriti;
6. Nakon toga pitati subjekta da li mu je sve jasno i proveriti razumevanje nekih pitanja;
7. U slučaju da se otkrije neko pogrešno razumevanje, ne ostaviti to bez razjašnjenja;
8. Osobi je potrebno dati neko vreme da formuliše odluku, bez pritiska i požurivanja;
9. Po isteku tog vremena (razičitog za različite osobe) pitati osobu da li je spremna da kaže svoju odluku;
10. Tekst informisanog pristanka dati osobi da potpiše i to isto uradi i osoba koja je razgovor vodila. Tada se prelazi na odgovore na pitanja u upitniku.

Statistička analiza podataka

Svi upitnici su šifrirani, podaci o obeležjima kodirani, napravljena je baza podataka i izvršena kompjuterska obrada odgovarajućim statističkim tehnikama. Korišćen je softverski paket SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

Rezultati su analizirani deskriptivnim statističkim metodama u zavisnosti od prirode varijabli (aritmetička sredina i standardna devijacija za kontinuirane varijable i frekvencije, apsolutne i relativne za kategorijalne varijable). Razlike između slučajeva i kontrola su testirane hi-kvadrat testom za frekvencije i t-testom za numeričke promenljive (normalna raspodela je prethodno proveravana Kolmogorov Smirnov testom).

Izvršena je univarijantna logistička regresiona analiza u cilju identifikacije povezanosti između zavisnih i nezavisnih varijabli. Zavisna varijabla bila je prisustvo MDR-TB, a nezavisne varijable uključivale su socio-demografske karakteristike, karakteristike okruženja, zdravstven stanje i stavove pacijenta, zdravstveno ponašanje i varijable specifične za bolest.

Za potrebe logističke regresione analize, varijable su transformisane u dihotomne.

Statistička značajnost određena je korišćenjem $p < 0,05$ kao tačke preseka a odnos šansi (odd ratio - OR) sa 95% sa intervalom poverenja je korišćen kao mera jačine

povezanosti. Sve varijable koje su pokazale statistički značajnu povezanost (pri p vrednosti $\leq 0,05$) prema rezultatima univarijantne regersione analizebile su unete u model MLRA („stepwise“) kako bi se identifikovali značajni nezavisni prediktori MDR-TB-a.

4. REZULTATI

U istraživanju je učestvovalo 124 ispitanika, 31 ispitanik u grupi obolelih od MDR TB i 93 ispitanika obolelih od tuberkuloze osetljive na antituberkulotike prve linije (kontrolna grupa).

Prosečna starost obolelih od MDR TB je bila $48,2 \pm 13,3$ godina dok je u kontrolnoj grupi (obolelih od TB) bila $49,1 \pm 16,4$, razlika među grupama nije statistički značajna (tabela 5). U obe grupe dominiraju osobe muškog pola, u grupi obolelih muškarci čine 71% a u kontrolnoj grupi 66,7%. Prema bračnom statusu grupa obolelih i kontrolna grupa se statistički značajno ne razlikuju, iako u populaciji obolelih od MDR TB dominiraju osobe koje nisu u braku 61,3,% u odnosu na kontrolnu grupu u kojoj su osobe koje nisu u braku zastupljene sa 43%.

U grupi obolelih od MDR TB je bilo zastupljeno 48,4,% osoba sa završenom srednjom školom dok je u kontrolnoj grupi bilo 66,6%. (tabela 5). Razlika među grupama nije statistički značajna.

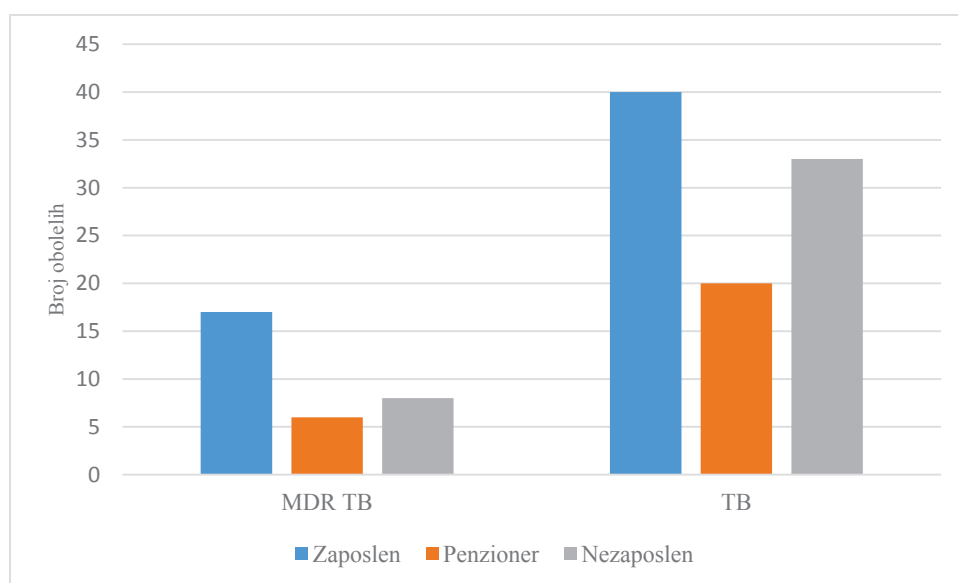
Tabela 5. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na demografske karakteristike

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p vrednost
	n	%	n	%		
Pol					0,19	0,66
Muški	22	71,0	62	66,7		
Ženski	9	29,0	31	33,3		
Prosečna starost	48,2 ±13,3		49,1 ±16,4		0,28 ²	0,78
Bračni status					0,38	0,54
Oženjen/Udata	12	38,7	53	57,0		
Neoženjen/Neudata	19	61,3	40	43,0		
Obrazovanje					4,45	0,11
Osnovna škola	13	41,9	21	22,6		
Srednja škola	15	48,4	62	66,6		
Viša ili visoka škola	3	9,7	10	10,8		

¹ vrednosti hi krat testa; ² vrednosti t testa

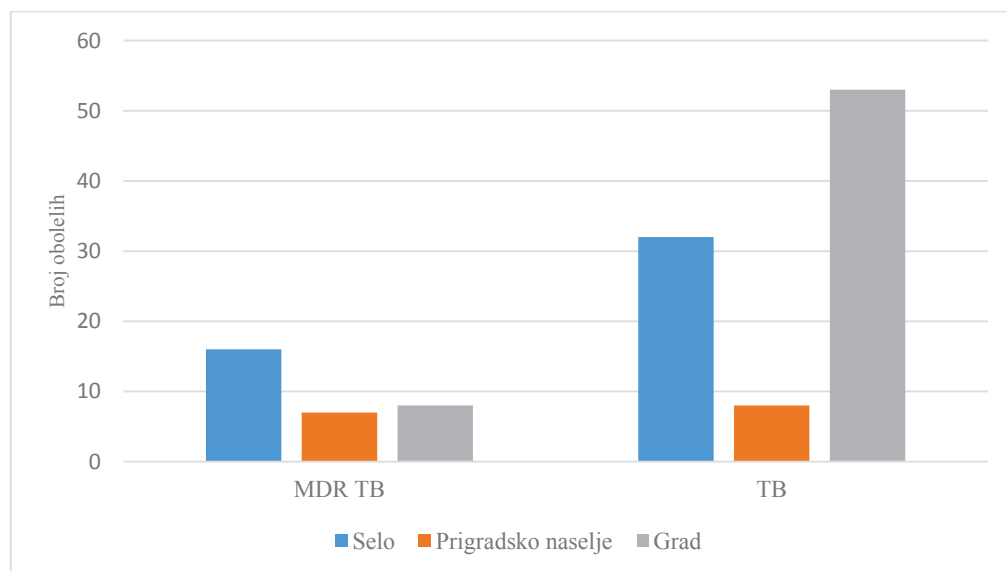
Prema podacima prikazanim na grafikonu 11 uočava se da je u grupi obolelih od MDR TB manji broj nezaposlenih (25,8%) u odnosu na kontrolnu grupu (35,5%), razlika među grupama nije statistički značajna ($\chi^2 = 1,41$; $p > 0,05$).

Grafikon 11. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na radni status



Grupa obolelih i kontrolna grupa se statistički značajno razlikuju prema mestu boravka ($\chi^2 = 10,13$; $p < 0,01$) (Grafikon 12). Više obolelih od MDR TB žive u selu (51,6%) u odnosu na kontrolnu grupu (35,2%).

Grafikon 12. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na mesto boravka veliko slovo na grafikonu



Grupa obolelih i kontrolna grupa se statistički značajno razlikuju prema visini mesečnog prihoda domćinstva (tabela 6).

Tabela 6. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na visinu mesečnih prihoda

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p-vrednost
	n	%	n	%		
Mesečni prihod domaćinstva					9,71	0,001
≤13000 RSD*	10	47,6	12	13,6		
13000 – 57000 RSD**	11	52,4	53	60,2		
≥57000 RSD	0	0,0	13	14,8		

Napomene:

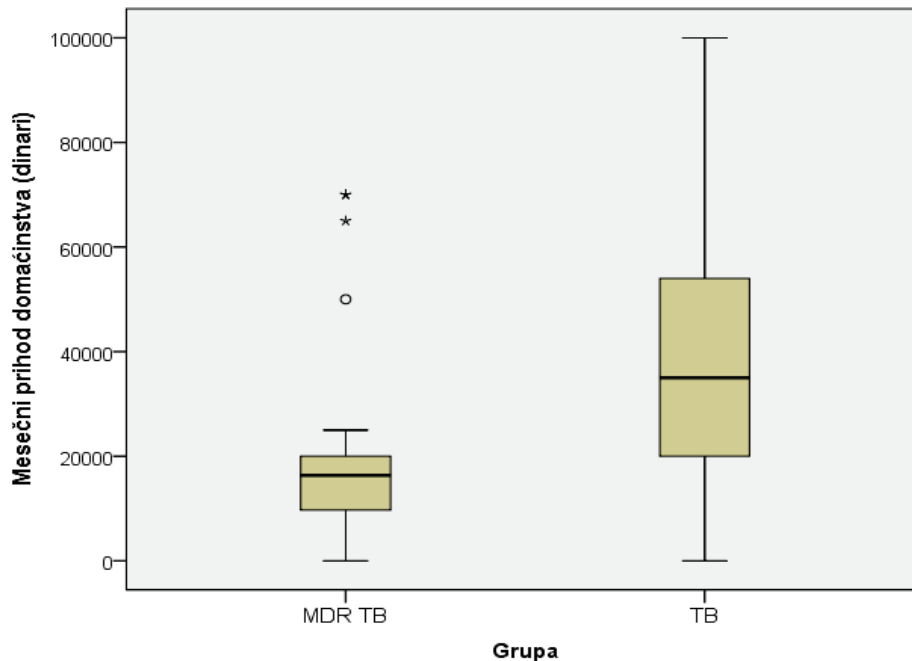
¹ vrednost hi kvadrat testa

* relativna linija rizika od siromaštva u 2014. godini (izvor: Republički zavod za statistiku RS)

**prosečna mesečna potrošnja po domaćinstvu u 2014. godini (izvor: Republički zavod za statistiku RS)

Medijana mesečnog prihoda obolelih od MDR TB je bila 16.350 dinara dok je za kontrolnu grupu bila 35.000 dinara. Bez ikakvog prihoda je bilo 19% ispitanika u grupi obolelih i 9% u kontrolnoj grupi (grafikon 13).

Grafikon 13. Prosečna visina mesečnog prihoda domaćinstva u grupi obolelih i kontrolnoj grupi

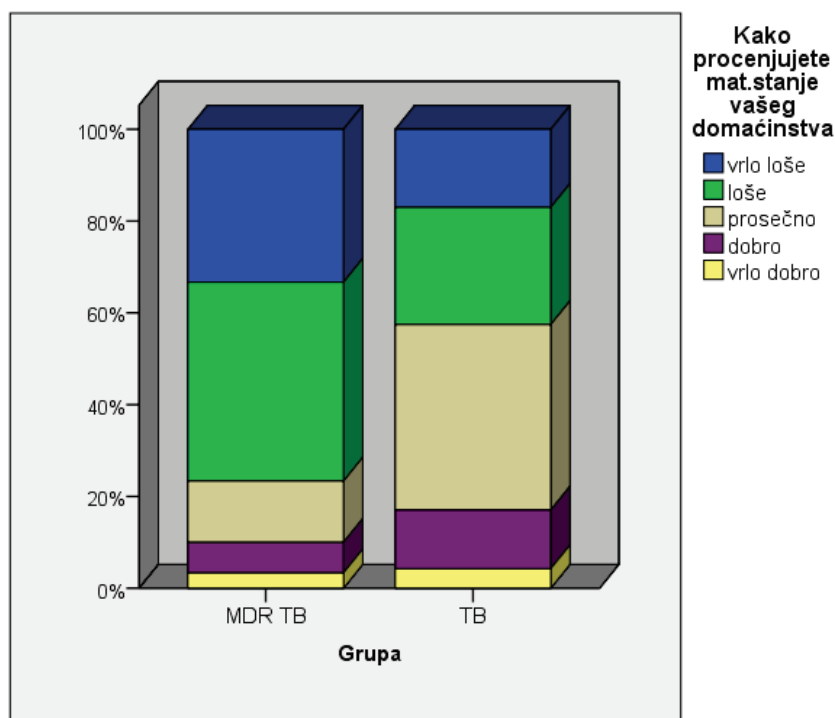


Među ispitanicima obolelim od MDR TB u odnosu na kontrolnu grupu, statistički značajno je više onih koji daju podatak da njihovi prihodi nisu bili dovoljni za ishranu ($\chi^2 = 15,96$; $p < 0,01$), ličnu higijenu ($\chi^2 = 6,62$; $p < 0,01$), higijenu domaćinstva ($\chi^2 = 12,91$; $p < 0,01$), odeću i obuću ($\chi^2 = 10,12$; $p < 0,01$) i režijske troškove ($\chi^2 = 7,15$; $p < 0,01$).

Predstavnici obe grupe, bez razlike, daju podatak da im prihodi nisu dovoljni za izlaske ($\chi^2 = 1,52$; $p > 0,05$), zdravstvenu zaštitu ($\chi^2 = 1,08$; $p > 0,05$) i rekreaciju ($\chi^2 = 2,54$; $p > 0,05$).

Statistički značajno veći procenat obolelih od MDR TB u odnosu na kontrolnu grupu procenjuje svoje materijalno stanje lošim ($\chi^2 = 11,03$; $p < 0,05$) (grafikon 14).

Grafikon 14. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na samoprocenu materijalnog stanja domaćinstva



Zapaža se visok procenat ispitanika koji su nekada u životu pušili (83,3% u grupi obolelih i 72% u kontrolnoj grupi), bez statističke značajne razlike između grupa (T 7). Takodje se zapaža i visok procenat onih koji sada puše (51,7% u grupi obolelih i 39,1% u kontrolnoj grupi). Većini ispitanika u obe grupe (83,3% u grupi obolelih i 62,1% u kontrolnoj grupi) je od strane lekara savetovan prestanak pušenja. U grupi obolelih 45% je u poslednjih 12 meseci pokušalo da prestane sa pušenjem dok je u kontrolnoj grupi to učinilo 57,1% ispitanika. Zapažen je visok procenat izloženosti duvanskom dimu u zatvorenom prostoru u grupi obolelih (77,2%) i kontrolnoj grupi (82,7%). Prosečan broj popušanih cigatera u toku dana je bio $15,3 \pm 9,8$ u grupi obolelih i $13,88 \pm 12,3$ u kontrolnoj grupi. Razlike između grupa nisu statistički značajne.

Skoro polovina ispitanika u grupi obolelih (43,3%) i kontrolnoj grupi (47,1%) konzumira alkohol. Razlike među grupama nisu statistički značajne.

Postoji statistički značajna razlika u korišćenju sredstava za spavanje i umirenje između grupe obolelih i kontrolne grupe, značajno više se koriste u grupi obolelih. Više od trećine ispitanika u obe grupe (35,5% u grupi obolelih i 39,8% u kontrolnoj grupi) koristi sredstva protiv bolova. U obe grupe ispitanika nije bilo onih koji su koristili kanabis, ekstazi, amfetamin, kokain, heroin, LDS, isparljive i druge supstance.

Tabela 7. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na navike i ponašanje

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p vrednost
	n	%	n	%		
Da li ste ikada pušili?					1,53	0,22
Da	25	83,3	67	72,0		
Ne	5	16,7	26	28,0		
Da li sada pušite?					1,53	0,21
Da	15	51,7	36	39,1		
Ne	14	48,3	57	60,9		
Da li vam je lekar u poslednjih 12 meseci savetovao prestanak pušenja?					2,86	0,09
Da	15	83,3	41	62,1		
Ne	3	16,7	25	37,9		
Da li ste u poslednjih 12 meseci pokušali da prestanete sa pušenjem?					0,91	0,34
Da	9	45,0	36	57,1		
Ne	11	55,0	27	42,9		
Da li ste bili izloženi duvanskom dimu u zatvorenom prostoru					0,44	0,50
Da	24	77,2	77	82,7		
Ne	7	22,6	16	17,2		
Koliko cigareta prosečno popušite dnevno?	15,3 ±9,8		13,88 ±12,3		0,97 ²	0,33
Konзумiranje alkohola?					0,04	0,83
Da	14	43,3	44	47,3		
Ne	17	56,7	49	52,6		
Korišćenje sredstava za spavanje?					6,88	0,00**
Da	11	35,5	13	13,9		
Ne	20	64,5	80	86,1		
Korišćenje sredstava za umirenje?						

Da	12	38,7	13	13,9	8,83	0,00**
Ne	19	61,3	80	86,1		
Korišćenje sredstava protiv bolova?	11	35,5	33	39,8	0,00	1,00
Da						
Ne						

* p < 0.05

** p < 0.01

Napomena: ¹ vrednosti hi-kvadrat testa, ² vrednosti t testa

Na osnovu podataka prikazanih u tabeli 8 može se videti da postoji veoma visok nivo znanja među ispitanicima u obe grupe da je tuberkuloza zarazna bolest (93,5% u grupi obolelih i 87 % u kontrolnoj grupi). Zapažen je niži nivo znanja u obe grupe o tome da li se tuberkuloza nasleđuje (38,7% u grupi obolelih i 22,6% u kontrolnoj grupi), postoji statistički značajna razlika među grupama.

Više od polovine ispitanika obolelih od MDR TB (64,5%) misli da ljudi koji imaju TB ne žele da o tome javno govore, niti da se to zna, dok isto misli 48,3% obolelih od TB koji su činili kontrolnu grupu). Više od polovine ispitanika u obe grupe misli da ako se zna da neko ima TB, ljudi ga drugačije gledaju (77,4% u grupi obolelih i 64,5% u kontrolnoj grupi). Statistički značajno veći broj obolelih od MDR TB (67,7%) misli da se ljudi koji imaju TB boje se da će izgubiti posao i prijatelje u odnosu na grupu obolelih od TB (39,7%).

Tabela 8. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na znanje i stavove vezane za tuberkulozu

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p vrednost
	n	%	n	%		
Tuberkuloza je zarazna bolest?					0,96	0,33
Da	29	93,5	81	87,0		
Ne	2	6,5	12	13,0		
Tuberkuloza se nasleđuje?					6,09	0,04*
Da	12	38,7	21	22,6		
Ne	14	45,2	36	38,7		
Ne znam	5	16,1	36	38,7		
Ljudi koji imaju TB ne žele da o tome javno govore, niti da se to zna?					2,42	0,12
Da	20	64,5	45	48,3		
Ne	11	35,5	48	51,6		
Ako se zna da neko ima TB, ljudi ga drugačije gledaju?					1,77	0,18
Da	24	77,4	60	64,5		
Ne	7	22,6	33	35,5		
Ljudi koji imaju TB boje se da će izgubiti posao I prijatelje?					7,29	0,01*
Da	21	67,7	37	39,7		
Ne	10	38,9	56	60,3		

* $p < 0.05$

Napomena: ¹ vrednosti hi-kvadrat testa

Prema podacima iz tabele 9 se zapaža da statistički značajno veći broj obolelih od MDR TB (41,9%) sebe smatra nervoznom osobom u odnosu na obolele od TB (17,2%). Statistički značajno veći broj obolelih od MDR TB (61,3%), u odnosu na obolele od TB (30,1%) daje podatak da se nekad oseća tako tužno i neraspoloženo da ga ništa ne može razveseliti. Statistički značajno manji broj obolelih od MDR TB (58,1%) u odnosu na obolele od TB (78,5%) smatra sebe srećnom osobom uprkos bolesti i problemima.

Tabela 9. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na raspoloženje i mentalno zdravlje

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p vrednost
	n	%	n	%		
Sebe smatram veoma nervoznom osobom?	13	41,9	16	17,2	8,31	0,01**
Da						
Ne						
Ne znam	0	0,0	1	1,1		
Nekad se osećam tako tužno i nerasploženo da me ništa ne može razveseliti?	19	61,3	28	30,1	12,49	0,00**
Da						
Ne						
Ne znam	2	6,7	3	3,2		
Uprkos bolesti i drugih problema mislim da sam srećna osoba?	18	58,1	73	78,5	7,34	0,02*
Da						
Ne						
Ne znam	4	12,9	11	11,8		
Da li se u toku proteklih 12 meseci desilo nešto što vas je jako zabrinulo, potreslo, rastužilo?	23	74,1	46	49,5	6,01	0,01**
Da						
Ne	8	25,9	47	50,5		

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Napomena: ¹ vrednosti hi-kvadrat testa

Osim toga, statistički značajno veći broj obolelih od MDR TB (74,1%), u odnosu na obolele od TB (49,5%) izjavljuje da mu se u poslednjih 12 meseci dogodila nešto što ga je potreslo, rastužilo. Najučestaliji uzrok stresa u obe grupe ispitanika (tabela 10) su bili bolest ili pogoršanje stanja (41,9% u grupi obolelih i 34,4% u kontrolnoj grupi), bolest ili smrt člana porodice (29,0% u grupi obolelih i 34,4% u kontrolnoj grupi) i teška ekonomska situacija (29,0% u grupi obolelih i 13,9% u kontrolnoj grupi). Statistički značajno učestaliji su bili

problemi u braku među obolelima od MDR TB (12,9%) u odnosu na kontrolnu grupu obolelih od TB (1,1%).

Tabela 10. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na uzrok stresa u poslednjih 12 meseci

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p vrednost
	n	%	n	%		
Bolest ili pogoršanje stanja	13	41,9	32	34,4	0,56	0,45
Bolest ili smrt člana porodice	9	29,0	32	34,4	0,30	0,58
Problemi u braku	4	12,9	1	1,1	8,40	0,00**
Problemi sa decom	4	12,9	5	5,4	1,96	0,16
Gubitak posla	1	3,2	11	11,8	1,96	0,16
Teška ekonomska situacija	9	29,0	13	13,9	2,98	0,08
Problemi sa policijom, sudom	3	9,7	6	6,5	0,36	0,55

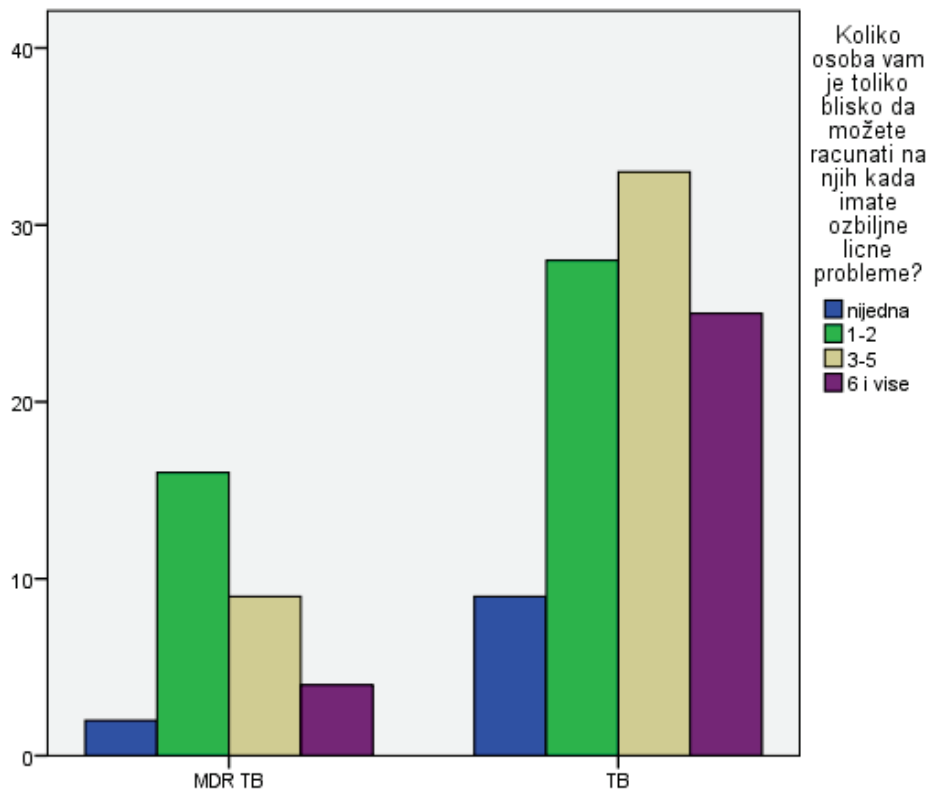
* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Napomena: ¹ vrednosti hi-kvadrat testa

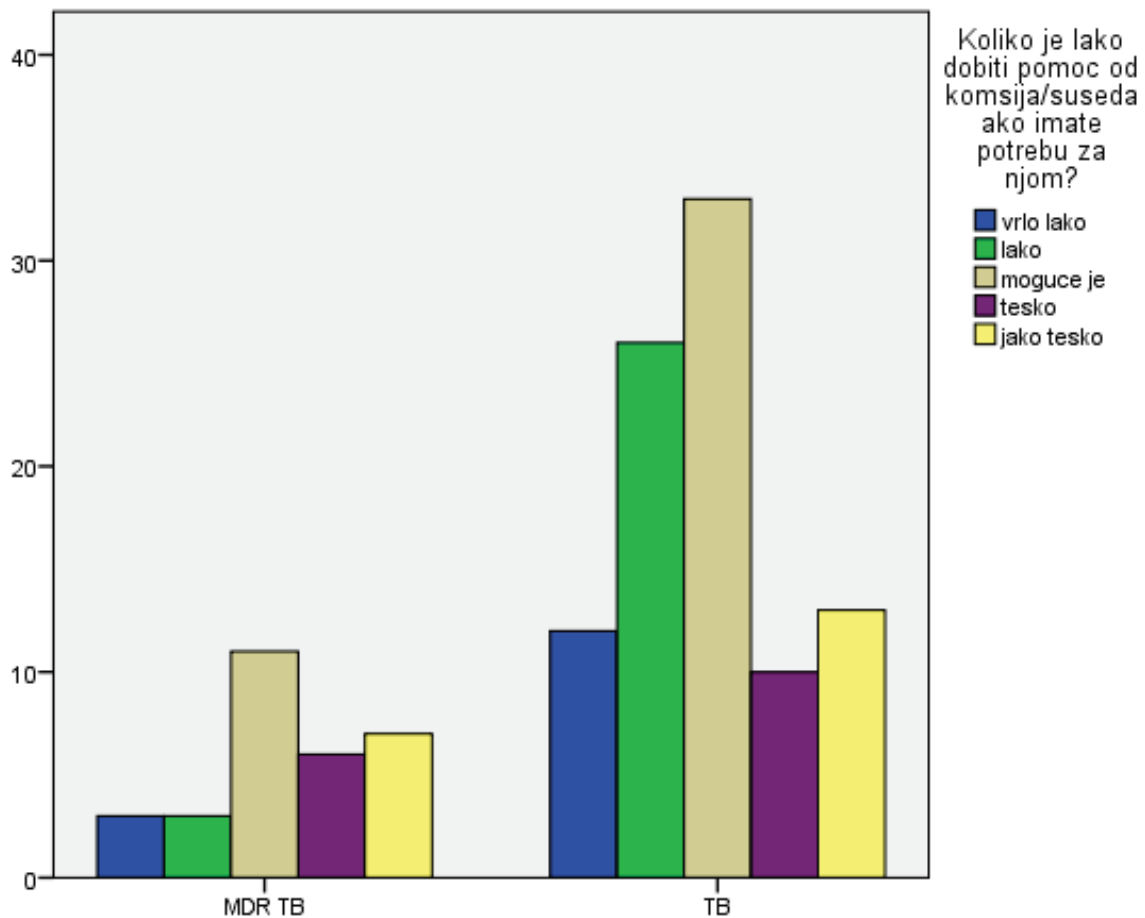
Predstavnici obe grupe ispitanika daju podatak da imaju mali broj bliskih osoba na koje mogu računati kada imaju ozbiljne lične probleme. Samo 6,5% ispitanika u grupi obolelih i 9,7 % u kontrolnoj grupi mogu računati na bar jednu osobu kada imaju ozbiljne lične probleme (grafikon 15). Razlika među grupama nije statistički značajna ($\chi^2 = 0,30$; $p > 0,05$).

Grafikon 15. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na broj bliskih osoba na koje ispitanici mogu računati kada imaju ozbiljne lične probleme



Statistički značajno veći procenat obolelih od MDR TB ima poteškoće u dobijanju pomoći od komšija kada ima potrebu za njom ($\chi^2=4.64$; $p<0.05$) – grafikon 16.

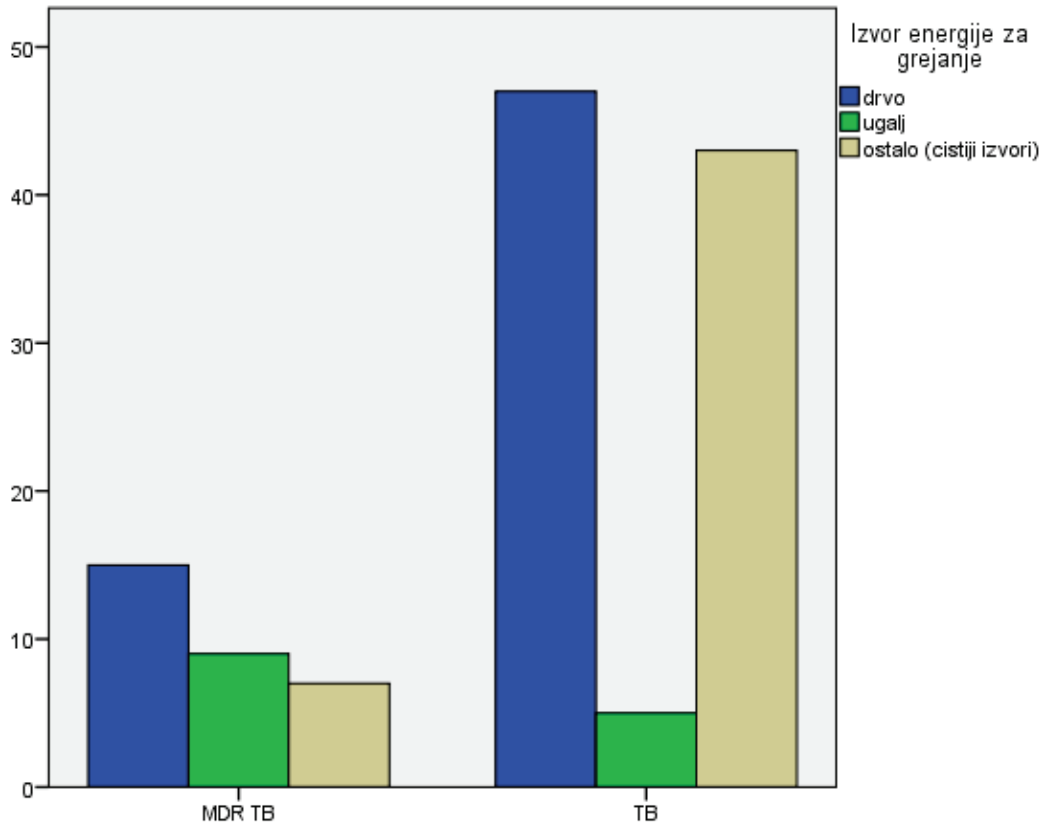
Grafikon 16. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na samoprocenu mogućnosti dobijanja pomoći od komšija u slučaju potrebe



Polovina ispitanika u obe grupe (51,6% u grupi obolelih i 49,4% u kontrolnoj grupi) su dali podatak da su tokom radnog veka bili izloženi značajnoj količini isparenja, gasova i dima (grafikon 17). Razlika među grupama nije statistički značajna ($\chi^2 = 0,04$; $p > 0,05$).

I pored razlike u procentualnoj distribuciji izloženosti isparenjima, gasovima ili dimu u vanrednoj situaciji u zatvorenom prostoru (12,9% u grupi obolelih i 24,7% u kontrolnoj grupi), ne postoji statistički značajna razlika među grupama ($\chi^2 = 1,90$; $p > 0,05$). 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%).

Grafikon 17. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na izvore energije



Postoji statistički značajna razlika u iskustvu boravka u bolnici između grupe obolelih i kontrolne grupe (tabela 11). 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. Statistički značajna razlika među grupama u iskustvu boravka u nekoj od institucija sa kolektivnim smeštajem ne postoji.

Tabela 11. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na iskustvo boravka u kolektivu i bolnici

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p-vrednost
	n	%	n	%		
Da li ste u protekle tri godine boravili u nekoj od institucija sa kolektivnim smeštajem?					0,78	0.38
Da	6	19,4	12	12,9		
Ne	25	80,6	81	87,1		
Sem ovog, sadašnjeg boravka u bolnici, da li ste u protekle tri godine lečeni u bolnici?					4,70	0,03*
Da	16	51,6	28	30,1		
Ne	15	48,4	65	69,9		

* $p < 0.05$

Napomena: ¹ vrednosti hi-kvadrat testa

Postoji statistički značajna razlika u prekidima u lečenju u grupi obolelih i kontrolnoj grupi (tabela 12). 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. Statistički značajna razlika među grupama kada se posmatraju svi komorbiditeti zajedno ne postoji.

Tabela 12. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na način lečenja tuberkuloze

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p-vrednost
	n	%	n	%		
Da li je tokom Vašeg lečenja od tuberkuloze, u proteklom periodu bilo prekida u lečenju?					6,90	0,01**
Da	10	32,2	11	11,8		
Ne	21	67,8	82	88,2		
Da li sem tuberkuloze, znate da imate jedno ili više dugotrajnih (hroničnih) oboljenja ili stanja koje je dijagnostikovano od strane zdravstvene službe?					1,01	0,31
Da	12	38,7	27	39,0		
Ne	19	61,3	66	61,0		

* p < 0.05

** p < 0.01

Napomena: ¹ vrednosti hi-kvadrat testa

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) u grupi obolelih i kontrolnoj grupi (tabela 13). Kod petine obolelih (19,4%) je od strane zdravstvene službe dijagnostikovana HOBP, dok je u kontrolnoj grupi HOBP dijagnostikovana kod 4,3 % ispitanika. Statistički značajna razlika među grupama u učestalosti hipertenzije, dijabetesa, depresije i ansioznih stanja ne postoji. Među ispitanicima nije bilo osoba koje žive sa HIV-om.

Tabela 13. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na komorbiditet

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p vrednost
	n	%	n	%		
Hipertenzija	6	19,4	16	17,2	0,07	0,78
HOBP***	6	19,4	4	4,3	7,11	0,01**
Dijabetes	3	9,7	10	10,8	0,03	0,86
Depresija ili anksiozna stanja	3	9,7	3	3,2	2,10	0,15

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** Hronična opstruktivna bolest pluća

Napomena: ¹ vrednosti hi-kvadrat testa

Kada su primetili prve simptome sadašnje bolesti najveći broj ispitanika u grupi obolelih (93,5%) i kontrolnoj grupi (86,0%) se javio za lekarsku pomoć u državni dom zdravlja, bolnicu ili tzv. antituberkulozni dispanzer (Tabela 14). Statistički značajna razlika među grupama ne postoji ($\chi^2 = 1,24$; $p > 0,05$). Privatnom lekaru javilo 3,2% ispitanika iz grupe obolelih i 6,4% iz kontrolne grupe, bez statistički značajne razlike ($\chi^2 = 0,45$; $p > 0,05$). Među ispitanicima je bilo i onih koji se nisu u početku javili lekaru, (3,2% u grupi obolelih i 7,5% u kontrolnoj grupi.), razlika nije statistički značajna ($\chi^2 = 0,71$; $p > 0,05$).

Tabela 14. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na ponašanje traženja pomoći pri pojavi simptoma bolesti

Karakteristike	MDR TB (n=31)		TB (n=93)		Vrednost testa ¹	p vrednost
	n	%	n	%		
Poseta državnoj zdravstvenoj službi pri pojavi simptoma	29	93,5	80	86,0	1,24	0,26
Poseta privatnom lekaru pri pojavi simpoma	1	3,2	6	6,4	0,45	0,50
Ispitanici koji se nisu javili lekaru pri pojavi simptoma bolesti	1	3,2	7	7,5	0,71	0,40

Napomena: ¹ vrednosti hi-kvadrat testa

Takođe, rezultati istraživanja su analizirani korišćenjem ULRA: Zavisna varijabla bila je prisustvo MDR-TB, a nezavisne varijable uključivale su: demografske i socijalno ekonomske karakteristike, zdravstvene navike i ponašanje, socijalnu podršku, znanje o tuberkulozi kao zaraznoj bolesti i o predispoziciji za razvoj bolesti, stigmu i diskriminaciju, mentalno zdravlje, izloženost štetnim materijama, iskustvo boravka u kolektivu i u bolnici, faktore vezane za bolest i ponašanje traženja pomoći. Za potrebe univarijantne logističke regresione analize izvršena je transformacija varijabli u dihotomne. Rezultati analize prikazani su u tabelama 14, 15, 16 i 17.

Prema rezultatima ULRA (tabela 15) osobe sa multirezistentnom tuberkulozom su statistički značajno češće imale prihode 100 i manje evra mesečno u odnosu na kontrole.

Tabela 15. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na socio-demografske karakteristike: rezultati univarijantne logističke regresione analize

Obeležje	MDR-TB (N=31)	TB (N=93)	OR*(95% CI) **	p vrednost
	No (%)	No (%)		
Pol				
Muški	22 (71,0)	62 (66,7)	1,22 (0,50-2,97)	0,658
Ženski	9(29,0)	31(33,3)		
Uzrast (godine)				
≤50	18(58,1)	47 (50,2)	1,36 (0,59-3,08)	0,536
>50	13(41,9)	46 (49,5)		
Obrazovanje				
Srednja škola ili niže	28 (90,3)	83 (89,2)	1.42 (0,82-2,49)	0,220
Fakultet ili više	3 (9,7)	10 (10,8)		
Zanimanje				
Nezaposlen	8 (25,8)	33 (35,5)	0,72 (0,48-1,05)	0,091
Zaposlen	23 (74,2)	60 (64,5)		
Bračni status				
Oženjen/Udata	12 (38,7)	53 (57,0)	0,48 (0,21-1,09)	0,081
Neoženjen/Neudata	19 61,3)	40 (43,0)		

Mesto stanovanja				
Selo	16 (51,6)	32(35,2)	1,97 (0,86-4,49)	0,108
Grad	15 (48,4)	59(64,8)		
Broj članova porodice				
≤3	20 (64,5)	52 (55,9)	1,43 (0,62-3,33)	0,402
≥4	11 (35,5)	41 (44,1)		
Mesečni prihod domaćinstva (Euro)				
≤100	10 (47,6)	12 (15,4)	5,00 (1,74-14,35)	0,003
>100	21 (52,4)	66 (84,6)		

* p odnos šansi

** 95% interval poverenja

Prema rezultatima ULRA (tabela 16) 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.

Tabela 16. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na zdravstveno ponašanje i mentalno zdravlje: rezultati univarijantne logističke regresione analize

Obeležje	MDR-TB (N=31) No (%)	TB (N=93) No (%)	OR*(95% CI) **	p vrednost
Sadašnji pušač	15 (51,7)	36 (39,1)	1,67 (0,72-3,86)	0,233
Izloženost duvanskom dimu	7 (22,6)	16 (17,2)	2,86 (0,84-9,75)	0,092
Izlaganje štetnim supstancama tokom života	16 (51,6)	46 (49,4)	1,09 (0,48-2,46)	0,836
Upotreba alkohola	14 (45,1)	44 (47,3)	0,91 (0,40-2,07)	0,835

Upotreba sredstava za spavanje	11 (35,4)	13 (41,9)	3,39 (1,32-8,67)	0,011
Upotreba sredstava za umirenje	12 (38,7)	13 (41,9)	3,89 (1,53-9,86)	0,004
Upotreba sredstava protiv bolova	11 (35,4)	33 (35,4)	1,00 (0,43-2,34)	0,877
Sebe smatram nervoznom osobom	13 (41,9)	16 (17,2)	3,34 (1,36-8,17)	0,008
Nekad se osećam tako tužno i neraspoloženo da me ništa ne može razveseliti	19 (61,3)	28 (30,1)	3,88 (1,63-9,24)	0,002
Uprkos bolesti i i drugih problema mislim da sam srećna osoba	18 (58,0)	73 (78,5)	0,76 (0,23-2,51)	0,654
Da li se u toku proteklih 12 meseci u vašem životu desilo nešto što vas je jako zabrinulo, uznemirilo, rastužilo, potreslo?	23 (74,1)	46 (49,4)	2,88 (1,16-7,09)	0,022
Bolest ili pogoršanje stanja	10 (32,2)	16 (17,2)	1,53 (0,55-4,26)	0,408
Problemi sa decom	4 (12,9)	5 (5,37)	1,73 (0,42-7,16)	0,452
Teška ekonomska situacija	9 (29,0)	13 (41,9)	1,73 (0,61-4,94)	0,307

* p odnos šansi

** 95% interval poverenja

Prema rezultatima ULRA (tabela 17) osobe sa multirezistentnom tuberkulozom su imale statistički značajno više znanja o predispoziciji za razvoj tuberkuloze i kao i osećanje da će izgubiti prijatelje i zaposlenje zato što imaju tuberkulozu (stigma) u odnosu na kontrole.

Tabela 17. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na znanje o tuberkulozi, socijalnu podršku i stigmatu: rezultati univarijantne logističke regresione analize

Obeležje	MDR-TB (N=31) No (%)	TB (N=93) No (%)	OR*(95% CI) **	p vrednost
Tuberkuloza je zarazna bolest?	29 (93,5)	81(87,0)	2,14 (0,45-10,18)	0,230
Tuberkuloza se nasledjuje?	12 (38,7)	21 (22,6)	2,00 (1,15-3,46)	0,013
Znanje o tuberkulozi***	11 (35,4)	19 (20,4)	0,22 (0,03-1,80)	0,160
Postoji bar jedna osoba koja mi može pomoći ako imam ozbiljne probleme	2 (6,5)	9 (9,7)	0,64 (0,13-3,15)	0,587
Lako je dobiti pomoć od komšija kada imam potrebu	17 (54,8)	70 (75,3)	0,41 (0,17-0,98)	0,044
Ljudi na mene gledaju drugačije jer imam tuberkulozu	24 (77,4)	60 (64,5)	1,88 (0,73-4,84)	0,187
Osećam da ću izgubiti prijatelje i zaposlenje zato što imam tuberkulozu (stigma)	21 (67,7)	36 (38,7)	3,32 (1,40-7,86)	0,006
Ljudi koji imaju tuberkulozu ne žele da o tome javno govore, niti da se to zna	20 (64,5)	45 (48,3)	1,93 (0,83-4,49)	0,123

* p odnos šansi

** 95% interval poverenja

*** Tačan odgovor na pitanje da li je tuberkuloza zarazna bolest i da li se nasledjuje

Prema rezultatima ULRA (tabela 18) osobe sa multirezistentnom tuberkulozom su imale statistički značajno više prethodnih lečenja, prekida u lečenju, više zastupljenu hroničnu opstruktivnu bolest pluća kao i više iskustva boravka u bolnici u odnosu na kontrolnu grupu.

Tabela 18. Distribucija osoba sa MDR TB (obolelih) i TB (kontrola) u odnosu na činioce vezane za bolest i komorbiditete: rezultati univarijantne logističke regresione analize

Obeležje	MDR-TB (N=31) No (%)	TB (N=93) No (%)	OR*(95% CI) **	p vrednost
Istorija prethodnih lečenja	16 (51,6)	28 (30,1)	2,65 (1,14-6,16)	0,023
Prekidi u lečenju	10 (32,2)	11 (11,8)	3,84 (1,41-11,11)	0,008
Hipertenzija	6 (19,4)	16 (17,2)	1.15 (0,40-3,27)	0,786
HOBP***	6 (19,4)	4 (4,3)	5,34 (1,39-20,40)	0,014
Dijabetes	3 (9,7)	10 (10,8)	0.89 (0,22-3,46)	0,866
Depresija i anksioznost	3 (9,7)	3 (3,22)	3,21 (0,61-16,83)	0,167
Svi komorbiditeti†	12 (38,7)	27 (39,0)	0,65(0,28-1,52)	0,317
Iskustvo boravka u bolnici tokom života	16 (51,6)	28 (30,1)	2,47 (1,08-5,69)	0,033
Iskustvo boravka u instituciji kolektivnog smeštaja	6 (19,4)	12 (12,9)	1,62 (0,55-4,75)	0,381
Traženje pomoći vezanoj za TB u državnoj zdravstvenoj instituciji	29 (93,5)	80 (86,02)	2,35 (0,51-11,08)	0,278

* p odnos šansi

** 95% interval poverenja

***Hronična opstruktivna bolest pluća; †Hipertenzija, HOBP, dijabetes i depresija

Sve varijable čija p vrednost bila manje ili jednako 0,05 su bile uključene u model MLRA.

Varijable koje su pokazale statistički značajnu povezanost u univarijantnoj analizi bile su: mesečni prihod porodice, upotreba sredstava za uspavljivanje, upotreba smirujućih sredstava, prisustvo subjektivnog osećaja nervoze, prisustvo subjektivnog osećaja tuge, iskustvo stresnih situacija u poslednjih 12 meseci, stigma, prethodno lečenje TB, prekidi u lečenju TB i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP). Rezultati analize prikazani su u tabeli 19.

Prema rezultatima multivarijantne logističke regresione analize identifikovano je šest statistički značajnih nezavisnih faktora rizika za pojavu MDR-TB-a: mesečni prihod porodice, prekidi u lečenju, stigma, subjektivan osećaj tuge, upotreba sredstava za uspavljivanje i hronična opstruktivna bolest pluća (tabela 19).

Tabela 19. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize

Obeležje	OR*	95% interval poverenja		p-vrednost
		Donja granica	Gornja granica	
Mesečni prihod domaćinstva	3,71	1,22	11,28	0,021
Prekidi u lečenju	3,33	1,14	9,09	0,029
Osećam da ću izgubiti prijatelje i zaposlenje zato što imam tuberkulozu	2,97	1,18	7,45	0,020
Nekad se osećam tako tužno i nerasploženo da me ništa ne može razveseliti	4,05	1,69	9,70	0,002
Upotreba sredstava za uspavljivanje	2,79	1,02	7,65	0,047
HOBP**	4,51	1,07	18,96	0,040

* p odnos šansi

**Hronična opstruktivna bolest pluća

5. DISKUSIJA

Iako Srbija nije država sa visokim opterećenjem multirezistentnom tuberkulozom (podaci o testiranju bacila tuberkuloze na antituberkulotske lekove prve linije za 2014. i 2015. godinu pokazuju niske stope MDR TB, 0,6/3,9% i 1,1/5,8% među primarnim i prethodno lečenim laboratorijskim potvrđenim slučajevima tuberkuloze), opterećenje odgovara zemljama Evropske unije, dok je za 50 % niže u odnosu na zemlje EU/EEA (9,10).

Distribucija obolelih od MDR TB po polu pokazuje predominaciju muškog pola što odgovara podacima iz nadzora nad tuberkulozom u Evropi (10) i svetu (9), distribuciji obolelih po polu u Engleskoj u periodu od 1994-2014. godine (59), kao i podacima iz studije koja je sprovedena korišćenjem podataka iz nadzora u Južnoj Africi od 2012. do 2014. godine (60). Rezultati studije u Iranu koja je obuhvatila sve obolele od MDR TB od 2006. do 2014. godine pokazuju predominaciju ženskog pola (61) dok rezultati desetogodišnje serije slučajeva u Australiji pokazuju neuobičajenu podjednaku distribuciju obolelih po polu (62).

Uopšteno, u zemljama u razvoju, tuberkuloza je učestalija kod dece i mladih osoba, što je rezultat primarne transmisije bolesti. Dijagnostika i lečenje kod dece je teško što može dovesti do diseminovanih oblika bolesti (tuberkuloznog meningitisa i milijarne TB). Procenjeno je da je u 2015. godini, 229.000 HIV negativne dece umrlo od tuberkuloze (9). U razvijenim zemljama, stopa TB je veća među starijim odraslima, u poređenju sa mladim odraslima (63), smatra se da je to zbog reaktivacije latentne infekcije (64). Do ponovnog aktiviranja može doći zbog poremećaja imuniteta domaćina sa starošću. Za starije osobe je poznato da imaju povećanu stopu mortaliteta od tuberkuloze, zato je važno pokušati i sprečiti reaktivaciju u ovoj podgrupi odraslih kako bi se sprečile smrti koje se mogu izbeći (63).

Najveći broj obolelih u našoj studiji pripada dobnoj grupi nižoj od 50 godina (prosečno $48,2 \pm 13,3$), što odgovara rezultatima studija sprovedenih u Bugarskoj (63), Etiopiji (65) i Engleskoj (59) dok je medijana uzrasta ispitanika obolelih od MDR TB u studijama sprovedenim u Keniji (66) i Južnoj Africi (60) bila niža i iznosila 30 i 35 godina.

Globalno je prevalencija tuberkuloze jednaka među muškarcima i ženama do adolescencije. Od 15 godina naviše, učestalija je veća stopa TB kod muškaraca u odnosu na žene. Ovo odražava veće opterećenje bolesti kod odraslih muškaraca, zbog većeg broja društvenih kontakata van kuće i izloženosti infekciji (68). Međutim, to može biti rezultat i više stope prijavljivanja kod muškaraca, s obzirom da je procenjeno da je na globalnom nivou

odnos polova među prijavljenim slučajevima 2: 1 u korist muškaraca (69). Takođe postoje dokazi da je verovatnije da će žene iste starosne dobi imati učestalije napredovanje od infekcije ka razvoju bolesti, u poređenju sa muškarcima slične starosti (70), kao i da je verovatnije da će učestalost vanplućne TB biti veća kod žena u poređenju sa muškarcima. Rezultati retrospektivne studije slučajeva i kontrola koju su sproveli Jang i saradnici u Arkansasu, SAD, su pokazali da je 17% žena obolelih od tuberkuloze imalo vanplućni oblik bolesti u poređenju sa samo 9% muškaraca (71). Vanplućni oblici bolesti su povezani sa oslabljenim imunološkim sistemom, što može biti uzrok veće smrtnost od tuberkuloze (68).

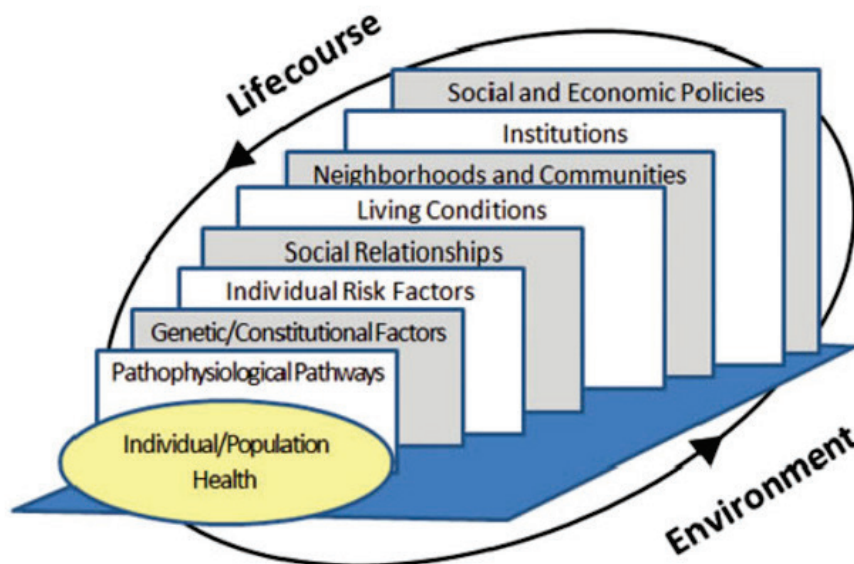
Među obolelima od MDR TB u našoj studiji dominirali su oni koji nisu u braku, dok su u drugim studijama dominirali ispitanici koji su živeli u bračnoj zajednici (72,73). Iako u literaturi ne postoje dokazi o povezanosti bračnog statusa i tuberkuloze, život u braku je povezan sa boljim fizičkim zdravljem, dužim životom, psihološkim blagostanjem i niskom smrtnosti, tako da su u tom smislu naši bolesnici u nepovoljnijem položaju. U poređenju sa ljudima koji su razvedeni, razdvojeni ili su izgubili partnera, ljudi u braku imaju viši nivo blagostanja. Najčešće se navode tri objašnjenja pozitivnih efekata braka na zdravlje i dobrobit pojedinca: život u zajednici umesto u samoći, emotivna podrška i ekonomsko blagostanje (74). Dobrobit za bolesnika od strane bračnog partnera i porodice se odražava i u lečenju tuberkuloze, posebno u lečenju multirezistentnog oblika bolesti. Trajanje terapije je dugo u poređenju sa drugim oboljenjima tokom koga je obolelima potreban visok stepen podrške u pogledu nege, ishrane i podrške za život u celini. Ponekad, dugotrajno lečenje i uzimanje velikog broja tableta čine obolelom neprijatan ili nemoguć nastavak lečenja pa prestaje sa uzimanjem lekova pre završetka lečenja. Zbog toga je potreban veliki stepen podrške porodice kako bi se omogućilo pridržavanje terapijskom režimu i završilo lečenje (75). Sa druge strane, neke studije su pokazale da to što se tuberkuloza smatra opasnom, infektivnom i neizlečivom bolešću ima mnogobrojne društvene posledice koje uključuju smanjene izgleda za brakove za obolele pa čak i za članove njihovih porodica. Kod nekih bolest partnera može dovesti i do razvoda. Iz ovih razloga, oboleli često poriču dijagnozu i odbacuju lečenje (74,75). U studiji sprovedenoj u Nigeriji, ispitanici koji su tokom hospitalizacije bili podržani od strane njihovih porodica su imali manji teret psihosocijalnih problema u poređenju sa onima koje su podržavali treća lica (76).

U našoj studiji je nešto manje od polovine obolelih od MDR TB završilo osnovnu školu (42%), dok je nešto više (48%) završilo srednju školu, što ukazuje na celokupno niži obrazovni status obolelih u odnosu na opštu populaciju u Srbiji (77). Ispitanici iz studije iz Bangladeša su takođe bili nižeg obrazovnog statusa, što se u njihovoj studiji pokazalo i kao nezavisan prediktor

nastanka MDR TB (76). Među ispitanicima iz Indije (78) je bilo i nepismenih, što odgovara celokupnom obrazovnom statusu stanovništva u Indiji, gde je ukupan procenat pismenog stanovništva za 27% niži nego u Srbiji (79). Kada su u pitanju oboleli od MDR TB u Evropi (10,43), dominiraju oboleli koji su rođeni van teritorije EU/EEA i u dostupnim studijama i podacima iz nadzora nema podataka o njihovom obrazovnom statusu. Postoji veliki broj naučnih dokaza koji govore u prilog da je obrazovanje značajna determinanta zdravlja i da je nisko obrazovanje povezano sa lošim zdravljem, stresom i manjim samopoštovanjem (19). Velike razlike u morbiditetu, mortalitetu i faktorima rizika koje su istraživači dokumentovali unutar i među zemljama su dovedene u vezu sa klasičnim socijalnim determinantama zdravlja, kao što su obrazovanje i dohodak (80). Mnogi istraživači postavljaju pitanje šta uzrokuje rastuće zdravstvene smetnje koji postoje među ljudima sa nižim stepenom obrazovanja? Da li je to ono što uče u školi, kao što je zdrav načina života, ili socio-ekonomske prednosti koje proizilaze iz obrazovanja? Ili je povezanost između obrazovanja i zdravlja složenija, uključujući brojna kontekstualna obeležja društva kao celine?

Teorijski okvir za uticaj socijalnih determinanti na zdravlje prikazan je ekološkim modelom u kome su pojedinci i njihovo ponašanje ugrađeni tokom života u okvir brojnih postojećih institucionalnih konteksta – grafikon 18 (81).

Grafikon 18. Socio-ekološki model uticaja socijalnih determinanti na zdravlje



Izvor: Kaplan GA, Everson SA, Lynch JW. The contribution of social and behavioral research to an understanding of the distribution of disease: a multilevel approach. In Smedley BD, Syme SL (eds), Promoting health: intervention strategies from social and behavioral research. Washington, DC: National Academies Press; 2000.

Edukacija je jedna od ključnih karakteristika koja određuje pojedince u određenim ekološkim kontekstima. Obrazovanje je pokretačka snaga na svakom ekološkom nivou, od našeg izbora partnera do našeg društvenog položaja u statusnoj hijerarhiji. Ekološki model prikazuje kontekst brojnih načina na koje je obrazovanje povezano sa našim životnim iskustvima, uključujući i zdravstvene ishode. Takođe obezbeđuje okvir za razumevanje načina na koji su zdravstveni ishodi uslovljeni mnogim socijalnim i ekološkim kontekstima u kojima živimo i kako oni komuniciraju sa našim pojedinačnim zadacima i iskustvima.

Pored toga, edukacija doprinosi ljudskom kapitalu razvijajući niz veština i osobina, kao što su kognitivne veštine, sposobnost rešavanja problema, naučena efikasnost i lična kontrola (82). Različiti oblici ljudskog kapitala posreduju u odnosu između obrazovanja i zdravlja. Osobine ličnosti (poznate i kao ne-kognitivne veštine) su povezane sa uspehom u kasnijem životu, uključujući zapošljavanje i zdravlje. Faktori ličnosti uključuju savest, otvorenost za iskustva, ekstraverziju, usaglašenost i emocionalnu stabilnost (83). Roberts i sar. su opisali tri načina na koje osobine ličnosti mogu uticati na smrtnost: kroz proces bolesti (odgovor na stres), ponašanje vezano za zdravlje i reakcije na bolesti. Oni sugerišu da je snaga povezanosti između osobina ličnosti i smrtnosti jača od povezanosti socio-ekonomskog statusa i bolesti (84). Iako su trajne, ove veštine se takođe mogu menjati, a istraživanja pokazuju da obrazovne intervencije za jačanje tih vještina mogu biti važne. Lična kontrola, takođe opisana u literaturi kao lična efikasnost, lična autonomija je još jedna veština povezana sa obrazovanjem. Prema Rossu i Vu: „Obrazovanje razvija sposobnost prikupljanja i interpretiranja informacija i rešavanja probleme na mnogim nivoima, što povećava potencijal kontrole događaja i ishoda u životu. Osim toga, kroz obrazovanje se osoba susreće i rešava probleme koji su progresivno teži, složeniji i time stiče veštine rešavanja problema i poverenje u sposobnost rešavanja problema (85).

Lična kontrola može uticati na stavove i ponašanja pojedinaca, uključujući i zdravstveno ponašanje. Osim toga, osećaj čovekovog osposobljavanja i kontrole može razviti bolje mehanizme za suzbijanje i olakšavanje stresa. Nedostatak lične kontrole, s druge strane, može izazvati fiziološke reakcije, što dovodi do supresije imunološkog sistema (86). Veštine kao što su veća kognitivna sposobnost i zdravstvena pismenost takođe mogu direktno dovesti do poboljšanja zdravstvenih ishoda zbog poboljšane "sposobnosti da se shvate i sprovedu kompleksni režimi lečenja" i bolje razumevanje lečenja bolesti (87). Obrazovna dostignuća su povezana i sa većom socijalnom podrškom. Niska socijalna podrška (ne učestvovanje u radu u organizacijama, grupama, malo prijatelja, vanbračna zajednica ili niži kvalitet

interpersonalnih odnosa) je povezana sa većom stopom smrtnosti i lošim mentalnim zdravljem (88).

Naša studija je pokazala statistički značajnu razliku među obolelima i kontrolama kada je u pitanju mesto boravka. Dominantno prisustvo obolelih od MDR TB iz ruralnih područja ukazuju na smanjenu dostupnost i pristupačnost usluga antituberkulozne zdravstvene zaštite, kao i neefikasno lečenje obolelih u ovim područjima, obzirom na to da je rizik izloženosti nizak. Druge studije su prijavile predominaciju slučajeva MDR TB u gradovima (89,90) zbog povećane izloženosti bacilu na osnovu blizine, trajanja i učestalosti susreta sa potencijalno inficiranim osobama.

Sanjena dostupnosti i pristupačnosti zdravstvenih usluga u oblasti antituberkulozne zdravstvene zaštite u našoj zemlji je rezultat reforme sistema zdravstvene zaštite. U okviru reforme sistema, izvršena je decentralizacija i statusna transformacija zdravstvenih ustanova i službi tako da je osnivačka prava nad većinom ustanova primarne zdravstvene zaštite preuzela lokalna samouprava. Iz zdravstvenih centara organizaciono su izdvojeni kao posebni entiteti domovi zdravlja i opšte bolnice. Dosadašnji nosioci kontrole tuberkuloze u Srbiji takozvani „antituberkulozni dispanzeri“ kao posebne organizacione jedinice nisu predviđeni, već se nalaze u okviru specijalističko konsultativnih službi na primarnom nivou (ukoliko za to postoje zakonom predviđeni uslovi) ili u okviru grudnih odeljenja opštih bolnica (91). U okviru pristupa ka delotvornijem pružanju zdravstvene zaštite okrenute ka korisniku 2008. godine uveden je koncept “izabranog lekara” u čijoj je nadležnosti celokupno zdravstveno stanje korisnika, koje uključuje i brigu o obolelima od tuberkuloze. Prema zdravstvenim potrebama korisnika, izabrani lekar ga upućuje na konsultative preglede specijalista različitih specijalnosti, uključujući i specijaliste pneumoftiziologije (92). Direktni pristup zdravstvenim uslugama kada je u pitanju tuberkuloza time je onemogućen od 2011. godine. Propisivanje lekova je isključiva nadležnost izabranog lekara, u slučajevima kada je to potrebno, nadležnost za propisivanje antituberkulotika izabrani lekar može uputom preneti na lekara specijalistu pneumoftiziologije (93). Poslednjim pravilnikom o specijalizacijama i užim specijalizacijama za zdravstvene radnike i zdravstvene saradnike, nije predviđena specijalizacija iz pneumoftiziologije (94). Posle prirodnog odliva kadra, specijalističko konsultativnu zdravstvenu zaštitu u oblasti tuberkuloze pružaće specijalisti interne medicine na primarnom (ukoliko za to postoje zakonom predviđeni uslovi) i sekundarnom nivou, a specijaliste pulmologije na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Sagledavajući da u kontekstu reforme sistema zdravstvene zaštite u Srbiji, dalje unapređenje kontrole tuberkuloze

nije moguće bez uključivanja primarne zdravstvene zaštite (PZZ), u okviru projekta „Kontrola tuberkuloze u Srbiji“ Ministarstva zdravlja koji je finansiran iz sredstava donacije Globalnog fonda za borbu protiv SIDE, tuberkuloze i malarije, sprovedena je procena uloge PZZ u kontroli tuberkuloze. Rezultati su pokazali da PZZ vrši anti-tuberkulozne preventivne mere, pasivno otkrivanje tuberkuloze na osnovu simptomima i patronažne posete bolesnicima, dok za druge intervencije definisane kao zadaci PZZ, oboleli se upućuju u specijalističko konsultativne službe. Zbog toga je jedan od srednjeročnih ciljeva nacionalnog programa jačanje kapaciteta PZZ u cilju sprovođenja mera koje su definisane postojećim regulatornim okvirom (dijagnostika i praćenje lečenja) kroz kontinuiranu medicinsku edukaciju (95).

Mnoge zemlje se suočavaju sa problemima u dostupnosti usluga na nivou PZZ. Najčešće su tri vrste problema. Prvi je ograničeni pristup dijagnostici na nivou pružanja usluga (tzv. „point of care“), drugi je vezan za nedostatak stručnjaka i institucionalne podrške. Treća vrsta problema uključuje mnogobrojne barijere od strane obolelih koje rezultiraju nemogućnošću pridržavanja preporuka lekara (89,95).

Među socio-ekonomskim karakteristikama ispitanika najveća statistička značajna razlika među obolelima i kontrolama identifikovana je u mesečnom prihodu domaćinstva. Identifikovali smo da je mesečni prihod domaćinstva ≤ 100 evra faktor rizika za razvoj MDR-TB. To znači da su slučajevi sa nižim prihodima imali skoro četiri puta veći rizik od razvoja MDR-TB-a nego kontrole. U gotovo 50% slučajeva, mesečni prihod porodice slučajeva MDR TB bio je jednak nivou siromaštva za Srbiju, znatno niži od nivoa prihoda odgovarajuće opšte populacije (94). Ovi podaci su alarmantni s obzirom na okolnosti da zemlja ne izdvaja sredstva za socijalnu pomoć za ove pacijente po osnovu bolesti a da njihovi prihodi nisu bili dovoljni za ishranu, ličnu higijenu, higijenu domaćinstva, odeću i obuću i režijske troškove.

Ljudi koji žive u nepovoljnim okolnostima imaju lošije zdravstveno stanje u svim životnim dobima. U osamnaestom i devetnaestom veku, veze između niskog životnog standarda i zdravstvenih problema su bile lako vidljive – loši uslovi stanovanja, loša sanitacija i neuhranjenost su rizici koji su dovodili do zaraznih bolesti, zdravstvenih problema i povreda. Čak i danas, kada je globalno poboljšan životni standard stanovništva perzistira činjenica da je veći prihod jednak boljem zdravlju. Sistematski pregled 272 objavljenih rada sproveden u Engleskoj (96) koji se bave uticajem prihoda na zdravlje sumira četiri najznačajnija načina na koje prihod utiče na zdravlje:

- materijalni: novac kupuje robu i usluge koje poboljšavaju zdravlje; porodice koje imaju više novca, imaju više / bolju robu koju mogu kupiti;
- psihosocijalni: upravljanje niskim dohotkom je stresno; upoređujući sebe sa drugima i osećajući se na dnu socijalne lestvice može biti uznemirujuće. Takav stres može dovesti do biohemijskih promena u telu, oštećujući homeostazu i uzrokujući loše zdravlje;
- ponašanje: iz različitih razloga, ljudi sa niskim prihodima češće usvajaju nezdravo ponašanja (pušenje i pijenje, na primer), dok su oni sa višim prihodima više sposobni da sebi priušte zdraviji stil života;
- povratna uzročnost (loše zdravlje dovodi do niskog prihoda): loše zdravlje može uticati na prihode sprečavajući ljude da prihvate bolje plaćene poslove. Indirektno, zdravlje u detinjstvu može uticati na ishode obrazovanja, koji dalje utiču na mogućnosti zapošljavanja i potencijal zarade.

Čak i u razvijenim zemljama kakve su Sjedinjene Američke države, nizak prihod doprinosi brojnim preprekama u ostvarivanju potreba za zdravstvenom zaštitom (96) putem odsustva u pokrivenosti zdravstvenim osiguranjem, velikom udaljenosti do specifičnih zdravstvenih usluga ili visokim troškovima iz džepa vezanim za ostvarivanje zdravstvene zaštite.

Jedan od ciljeva globalne strategije za eliminaciju tuberkuloze kao javnozdravstvenog problema nakon 2015. godine je pored smanjenja smrtnosti za 35%, smanjenja stope incidencije TB za 20% i smanjenje broja porodica koje imaju obolele od tuberkuloze a koje se suočavaju sa katastrofalnim troškovima zbog bolesti na 0% do 2020. godine (50). Iako su lekovi protiv tuberkuloze dostupni besplatno, oboleli i dalje imaju velike direktne i indirektne izdatke vezane za dijagnostiku i lečenje koje plaćaju iz džepa. Pred-dijagnostički i dijagnostički direktni troškovi uključuju troškove za laboratorijsku i rentgensku dijagnostiku i lekove, dok indirektni troškovi uključuju troškove vezane za putovanja, hranu, smeštaj, zdravstvenu zaštitu i administrativne troškove. Direktni i indirektni troškovi lečenja su takođe značajni. Imajući u vidu da se u većini zemalja primenjuje direktno nadzirana terapija, prisutni su troškovi vezani za uzimanje lekova. Osim toga, postoje i troškovi staratelja, koji su vezani za nekoga ko prati pacijenta u zdravstvenoj ustanovi ili drugim posetama jer oboleli nije u mogućnosti da sam ide na preglede, troškovi koji su vezani za hospitalizaciju, troškovi vezani za dijetetske suplemente koji se koriste kao dodaci ishrani. Značajnu komponentu predstavljaju i gubici prihoda do kojih dolazi usled bolesti i nesposobnosti.

Studija vezana za troškove obolelih koja je sprovedena u Etiopiji (37) identifikovala je prisustvo ograničenih finansijskih resursa među obolelima koja rezultira negativnim posledicama kao što su pozajmljivanje novca, prodaja dobara, gubitak prihoda, pad produktivnosti i povećanje troškova domaćinstava. Ekonomske posledice su imali kako oboleli od TB i njihove porodice, tako i susedi, rođaci i prijatelji i celokupna zajednica. Iz tog razloga, oboleli u zemljama sa nižim i srednjim nivoom prihoda zaslužuju integrisanu negu sa sveobuhvatnim zdravstvenim osiguranjem, finansijskim podsticajima i podrškom za ishranu kako bi smanjili katastrofalni troškovi koji dovode do loših ishoda lečenja, širenja bolesti i mogućeg razvoja rezistencije na lekove.

U svojim naporima da obezbede dokaze i ukažu na značaj preventivnih intervencija koje smanjuju vulnerabilnost stanovništva za infekciju bacilom tuberkuloze i napredovanje od infekcije u pravcu aktivne bolesti, Široka A i sar. su sprovedli globalnu analizu uticaja socijalne zaštite i opterećenja tuberkulozom i identifikovali povezanost između potrošnje na socijalnu zaštitu i incidencije, prevalencije i mortaliteta od tuberkuloze (97). U istoimenoj studiji je naglašeno i to da uprkos brojnim podsticajima za dalja istraživanja u ovoj oblasti postoji ograničena količina radova koja ispituju odnos između socijalne zaštite i tuberkuloze, posebno u zemljama u razvoju koje imaju najveće opterećenje ovom bolesti.

Rezultati studije Neri A. i sar. sprovedene u Brazilu (98) 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. Studija Harlinga i sar. (99) je dokumentovala i povezanost između stope prekidanja terapije i niskog socioekonomskog statusa, što je rezultiralo smanjenjem ukupne efikasnosti STOP TB strategije SZO, uprkos obuhvatu direktno opserviranog lečenja u Brazilu.

I pored toga što u našoj studiji nije pokazana statistički značajna razlika među obolelima i kontrolama u učestalosti upotrebe duvana i izloženosti duvanskom dimu u zatvorenom prostoru, podaci dobijeni ovom studijom su značajni imajući u vidu dobijenu visoku učestalost oba obeležja u obe grupe ispitanika, više od dva puta veću od učestalosti obeležja u opštoj populaciji (94,100) u Srbiji i činjenicu da se u Republici Srbiji rutinski ne prati učestalost pušenja među obolelima od TB, ne primenjuje u potpunosti Zakon o zabrani izlaganja duvanskom dimu u zatvorenom prostoru, niti se sprovode ciljne intervencije odvikavanja od pušenja za obolele od tuberkuloze. Naime, više od 4/5 obolelih od MDR TB

je nekada u životu pušilo, više od polovine sada puši, 4/5 je savetovan prestanak pušenja a 3/4 njih je izloženo duvanskom dimu u zatvorenom prostoru.

O povezanost između upotrebe duvana i tuberkuloze se unazad dugo govori, ali do nedavno je dominiralo gledište da postojeće studije nisu adekvatne za pružanje potvrde povezanosti. Međutim, u novim studijama sprovedenim u mnogim delovima sveta, pokazana je povezanost između prevalencije upotrebe duvana i tuberkuloze (101). Svetska zdravstvena organizacija je 2005. godine objavila izveštaj sa rezultatima sistematskog pregleda literature koji je obuhvatio 50 studija u kome je nedvosmisleno ukazano na to da je pasivno ili aktivno izlaganje duvanskom dimu značajno povezano sa tuberkuloznom infekcijom i tuberkulozom. Aktivno pušenje je značajno povezano sa ponovljenom tuberkulozom i smrtnošću od tuberkuloze. Pokazano je i to da su ovi efekti nezavisni od efekata upotrebe alkohola, socioekonomskog statusa i veliki broj drugih potencijalnih zbinjujućih (confounding) faktora (102).

Uprkos velikom broju epidemioloških dokaza da je izloženost duvanskom dimu povezana sa povećanom verovatnoćom tuberkulozne infekcije, aktivnom bolesti, težinom bolesti, stopom recidiva i mortalitetom od tuberkuloze, malo je studija koje razlikuju mehanizme preko kojih duvan doprinosi bolesti. Da li je to direktno oštećenje imunološkog odgovora nadležnog za borbu protiv tuberkuloze dimom cigareta ili usled drugih faktora koji povećavaju rizik od tuberkuloze?

Duvanski dim sadrži aerosol (mešavina čvrstih i tečnih čestica) i gasove, ima na hiljade hemijskih komponenti, uključujući mnoge dobro obeležene toksine i karcinogene (Međunarodna agencija za istraživanje raka [IARC] 2004). Mnoge od ovih komponenti su u gasnoj fazi, a druge su komponente čestica. Nikotin je, na primer, vezan za čestice u dimu. Brojne komponente dima imaju potencijal da povrede disajne puteve i alveole. Komponente duvanskog dima sa potencijalom da povrede pluća kroz razne mehanizme su navedene u Tabeli 19.

Tabela 19. Mehanizmi oštećenja disajnih puteva i alveola duvanskim dimom

Komponente duvanskog dima	Potencijalni mehanizam oštećenja
Akrolein	Toksično na cilije; Ugrožavaju odbrambenu funkciju pluća
Formaldehid	Toksično na cilije; iritacija
Azotni oksidi	Oksidativni stres i oštećenja
Kadmium	Oksidativna stres; stvaranje emfizema
Hidrogen cijanid	Oksidativni mehanizam ćelija ugrožen

Neke komponente negativno utiču na odbranu domaćina; drugi deluju kroz specifične ili nespecifične mehanizme. Pušenje cigareta ima jak oksidativni potencijal u tome što i faze gasa i katrana sadrže visoke koncentracije slobodnih radikala (Repine i sar, 1997). Mnoge komponente duvanskog dima su mete različitih propisa zbog njihovih toksičnih efekata: oni uključuju azot dioksid, ugljen monoksid i različite metale. Za zaštitu pluća od oštećenja izazvanih česticama i gasovima u inhaliranom vazduhu, respiratorni trakt poseduje skup mehanizama: fizičku barijeru, reflekse i reakciju kašlja, apsorpcijski kapacitet epitelne podloge, mukociliarni aparat, alveolarne makrofage i imunološku reakciju pluća (Schulz i sar. 2000). Mehanizmi odbrane su jako značajni zbog količine vazduha koji se udiše dnevno (oko 10.000 litara dnevno). Čak i štetne supstance koje su prisutne u malim koncentracijama mogu postići toksičnu dozu nakon dugotrajne izloženosti. Pored toga, visok nivo ekspozicije može ugroziti odbrambene snage pluća a neki agensi imaju potencijal i da direktno smanjuju efikasnost odbrane, što doprinosi podložnosti infekcijama (103).

Prospektivna kohortna studija sprovedena među obolelima od tuberkuloze u Gruziji (104), pokazala je da je rizik od lošeg ishoda lečenja tuberkuloze kod trenutnih pušača veći za 70% u odnosu na nepušače. Oboleli koji se leče od MDR TB imaju 3 puta veći rizik od lošeg ishoda u poređenju sa pacijentima koji se leče od drugih oblika tuberkuloze. Takođe je pokazano da su pacijenti koji su nedavno prestali sa pušenjem imali manji rizik od lošeg ishoda lečenja tuberkuloze nego sadašnji pušači. Nekoliko studija sprovedenih u Holandiji i Gruziji su takodje pokazale povezanost između pušenja i lošijih ishoda lečenja obolelih od tuberkuloze (105,106).

U studiji sprovedenom u Gruziji (106) je utvrđena veza između pušenja i tuberkuloze, kao i to da je kod pacijenata sa MDR-TB trenutno pušenje bilo faktor rizika za manje stope

konverzije (negativizacije) kulture sputuma. Posle kontrole ostalih doprinosećih faktora, pokazano je da je pušenje značajno povezano sa smanjenjem stope konverzije za 20%. Budući da oboleli sa MDR-TB koji trenutno puše imaju i manje stope konverzije kulture sputuma, oni mogu biti infektivni u dužim vremenskim periodima što može dovesti do dodatnog prenosa MDR-TB. U studija Barrosa i saradnika sprovedenoj u Brazilu 2003. godine upoređivani su bolesnici sa MDR TB i kontrole obolele od TB osetljive na antituberkulotske lekove prve linije i utvrđena je snažna povezanost kombinovane varijable alkohola sa duvanom i MDR TB. Ruddi i saradnici istraživali su faktore rizika za otpornost na lekove u Ruskoj Federaciji i ustanovili da je pušenje je bilo povezano sa otpornošću na izoniazid. U studiji iz Tanzanije je utvrđeno da je pušenje bilo nezavistan prediktor mortaliteta od MDR TB (107).

Činjenica da je velikom broju obolelih u našoj studiji savetovan prekid pušenja, da je polovina njih pokušavalo da prestane a da oni u trenutku sprovođenja istraživanja i tokom lečenja i dalje puše, govori u prilog njihove nemogućnosti da samostalno prekinu sa pušenjem i potrebe za stručnom pomoći u odvikavanju.

Kohortna studija sprovedena 2015. godine u Indoneziji (108) je potvrdila efikasnost intervencija koje promovišu prekid pušenja i okruženje bez duvanskog dima za obolele od TB. U studiji je utvrđeno da je kratki savet od 5-10 minuta sa minimalnom podrškom pri prestanku pušenja prilikom svake posete bolesnika rezultirao visokim stopama prestanka pušenja i većom svesnosti o štetnim uticajima izloženosti duvanskom dimu na zdravlje, što je dovelo do toga da su pacijenti živeli u okruženju bez duvanskog dima i omogućili zdravstvenim radnicima da uspostave takvo okruženje i u zdravstvenim ustanovama. Kratke intervencije na odvikavanju od pušenja su pokazale efikasnost i među obolelima od tuberkuloze u Indiji, prema randomizovanoj kontrolnoj studiji sprovedenoj 2016. godine (109).

Kako se vlada u Srbiji priprema za novu nacionalnu politiku u oblasti kontrole duvana, nalazi naše studije su posebno blagovremeni i relevantni. Trenutno je u Srbiji nezakonito pušiti u zdravstvenim ustanovama, ali je jako teško sprovesti ovo zakonodavstvo tokom prolongiranih hospitalizacija među obolelima od MDR TB.

Potrebno je da buduće politike vezane za kontrolu duvana u zemlji promovišu i programe za prekid pušenja obolelih od tuberkuloze koji potencijalno mogu ne samo da poboljšaju pojedinačne ishode, već i indirektno smanjuju intrahospitalno prenošenje MDR-TB.

Imajući u vidu učestalost pušenja među obolelima od tuberkuloze, obaveza je nacionalnih programa kontrole duvana i kontrole tuberkuloze da stvore mogućnosti unutar sistema zdravstvene zaštite da pruži svakom obolelom od tuberkuloze pomoć u prevazilaženju zavisnost od duvana. Pored toga, svaki oboleli od tuberkuloze koji nije pušač mora biti svestan posledica izlaganja duvanskom dimu i mora biti ojačan da se suprotstavi izlaganju duvanskom dimu i u ostvarivanju prava da boravi u okruženju bez duvaskog dima. Kroz identifikaciju i lečenje zavisnosti od duvana kod obolelih od TB postiže se viši nivo trajnog uspešnog lečenja tuberkuloze. Program kontrole tuberkuloze takođe treba da podrži kontrolu duvana. Zauzvrat, svaki napredak koji je ostvario Nacionalni program za kontrolu duvana u sprovođenju efikasne politike će smanjiti prevalenciju pušača u populaciji i imaće uticaj morbiditet i mortalitet od tuberkuloze. Nacionalni program za kontrolu duvana takođe treba da doprinese poboljšanju učinka programa kontrole tuberkuloze naglašavajući pitanja vezana za tuberkulozu u kampanjama informisanja i zastupanja o opasnostima upotrebe duvana po zdravlje i izlaganja duvanskom dimu, naročito u zemljama gde je plućna TB rasprostranjena i ljudi imaju jasnu percepciju o ovoj pretnji.

U našoj studiji se slučajevi i kontrole značajno ne razlikuju prema upotrebi alkohola ali rezultat da skoro polovina obolelih u obe grupe koristi alkohol zaslužuje pažnju, jer je korišćenje nekoliko puta više u odnosu na opštu populaciju u Srbiji (94).

Rasprostranjenost poremećaja upotrebe alkohola kod pacijenata sa TB se kreće od 10% do 50% u studijama koje su sprovedene u Australiji, Kanadi, Rusiji, Švajcarskoj i SAD (110-115). Slični dokazi o jakoj povezanosti proizlaze iz studija u kojima su populacione grupe sa visokom prevalencijom poremećaja upotrebe alkohola bile obuhvaćene skriningom na TB. Džons i sar (116) otkrili su da je prevalenca aktivne plućne TB kod klijenata socijalnih službi (među kojima su bili poremećaji upotrebe alkohola glavni problem) u SAD-u 1950-ih bio 55 puta veća od prevalencije u opštoj populaciji (2.220/100.000 naspram 40/100.000). Friedman i sar (117) su prijavili 46 puta veću prevalenciju tuberkuloze među osobama sa poremećajima upotrebe alkohola (koji nisu zloupotrebljavali druge droge) u Njujorku početkom osamdesetih godina (1.500/100.000 naspram 32/100.000). U grupi osoba sa poremećajima upotrebe alkohola, koji su prospektivno praćeni 8 godina, incidencija tuberkuloze bila je 464/100.000 osoba-godina, što je 9 puta više od incidencije u opštoj populaciji u Njujorku (118). Međutim, ove studije nisu utvrdile u kojoj meri ovoj pojavi doprinose ostali socijalni i drugi faktori vezani za upotrebu alkohola.

U mnogim studijama opisani su faktori koji doprinose tuberkulozi kod osoba koje imaju poremećaj upotrebe alkohola i uključuju specifične karakteristike vezane za društvene navike okupljanja, što može povećati rizik od izloženosti ljudi zaraznoj tuberkulozi na pojedinim mestima kao što su barovi, skloništa za beskućnike, zatvori i socijalne ustanove (119,120) ili oslabljenog imunološkog sistema, što dovodi do većeg rizika od prelaska infekcije u bolest. Ovo poslednje može biti kroz direktne toksične efekte alkohola na imunološki sistem čineći domaćina podložnijim bolesti. Studije obavljene na životinjama sugerišu da imunitet i funkcije makrofaga (koji su bitni za odgovor domaćina na infekciju *M. tuberculosis*) direktno ugrožavaju hronična i akutna konzumacija alkohola (121). Jedan mehanizam može biti putem inhibiranog odgovora faktora tumorske nekroze (TNF) (122). Alkohol takođe može smanjiti odgovor imunološkog sistema na mikobakterijske infekcije, što može sprečiti uništenje mikobakterija. Štaviše, bar kod miševa, alkohol može inhibirati formiranje granuloma, IL-2 produkciju, IFN-gama produkciju i CD4 + proliferaciju (123). Dodatno, može delovati i indirektno kroz nedostatak mikro i makronutrijenata (124) ili druge bolesti vezane za alkohol, kao što su maligne bolesti (125) i depresija (126,127).

Sistematski pregled literature Lonrota i sar. (128) sproveden 2008. godine koji je uključio 21 studiju ukazuje na to da niski do umereni unos alkohola nije povezan sa povećanim rizikom od razvoja tuberkuloze. Međutim, postoji značajan porast rizika kod ljudi koji piju više od 40 g alkohola dnevno i/ili imaju poremećaj upotrebe alkohola. Takođe, veći rizik je pokazan kod studija koje su uključivale samo slučajeve plućne tuberkuloze od studija koje su uključivale sve tipove TB, ali razlika nije bila statistički značajna.

U najnovijem sistematskom pregledu literature koji je sproveden u Italiji 2016. godine a koji je obuhvatio 50 studija i 407 555 obolelih od tuberkuloze identifikovana je upotreba alkohola kao nezavisan prediktor nastanka multirezistentne tuberkuloze među obolelima od tuberkuloze (129). Što se tiče doziranja alkohola, pokazano je da rizik od tuberkuloze raste sa povećanjem unosa alkohola. U meta-analizi alkohola kao faktora rizika za tuberkulozu i opterećenja tuberkulozom (130) utvrđeno je i da je upotreba alkohola izazvala 22.02 slučaja (95% CI 19.70-40.77) i 2.35 smrtnih ishoda od tuberkuloze (95% CI 2.05-4.79) na 100.000 stanovnika u 2014. godini. Incidenca tuberkuloze koja se može pripisati upotrebi alkohola porasla je između 2000. i 2014. godine u većini zemalja sa visokim opterećenjem tuberkulozom, dok je mortalitet smanjen. Potrošnja alkohola je povezana sa povećanim rizikom od tuberkuloze u svim meta-analizama i zbog toga je alkohol identifikovan kao faktor koji u najvećoj meri doprinosi oboljevanju od tuberkuloze.

U studiji faktora rizika za pojavu tuberkuloze u Baltičkim zemljama (131) istorija prethodnih lečenja i zloupotreba alkohola bili su snažni prediktori za sticanje MDR TB. Svi pacijenti su primili odgovarajuću terapiju dok je manje od polovine pacijenata bilo potpuno adherentno tako da je bilo malo verovatno da je pogrešno lečenje vodilo razvoju rezistencije. U studiji je zaključeno da su povećanje pridržavanja terapijskom režimu pacijenata, rešavanje problema socijalne podrške, brzo otkrivanje rezistencije na lekove i poboljšanje kontrole transmisije infekcije ključno za sprečavanje daljeg širenja ove bolesti. Mnoge studije ukazuju na povezanost upotrebe alkohola sa ponovnim lečenjima tuberkuloze (132,133) i nepridržavanja terapijskom režimu (134, 135,136).

U slučaju upotrebe alkohola, kao i u slučaju upotrebe duvana, u cilju podsticanja pridržavanja terapijskom režimu, smanjenja neželjenih efekata terapije u skladu sa preporukama međunarodnih vodiča (3,137) potrebno je u sistemu zdravstvene zaštite učiniti dostupnim usluge odvikavanja od bolesti zavisnosti za vreme lečenja tuberkuloze.

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 (više od jedne trećine ispitanika u grupi obolelih), učestalijeg osećaja nervoze (više od jedne trećine ispitanika u grupi obolelih), učestalijeg osećaja tuge i neraspoloženja (više od 60% ispitanika u grupi obolelih), manje učestalosti osećanja sreće (polovina ispitanika u grupi obolelih), veće učestalosti stresnih situacija (više od tri četvrtine ispitanika u grupi obolelih).

Veza između tuberkuloze i mentalnog zdravlja je složena.

Iako su davno otkriveni uzročnik tuberkuloze i lekovi za lečenje ove bolesti, još je ostala zagonetna zanimljiva veza između tuberkuloze kao infektivne, organske bolesti i čoveka, odnosno čovekove psihičke strukture kao nosioca ove bolesti. Od ove veze mnogo zavisi kako trenutak oboljevanja od tuberkuloze već i tok, prognoza i lečenje ove bolesti. Pitanje koje psihosomatičari, psihoterapeuti i psihijatri danas postavljaju kada je reč o odnosu između tuberkuloze i psihe jeste: da li je kod tuberkuloze pretežno reč o sekundarnim psihičkim manifestacijama prouzrokovanim dugim tokom ove bolesti, ili ima dokaza da tuberkuloza pod izvesnim uslovima može da bude prouzrokovana primarno psihogenim činiocima? Nije bilo mnogo lekara u prošlosti koji su poklonili naučnu pažnju odnosu između tuberkuloze i ličnosti tuberkuloznog bolesnika, uprkos upadljivim neurotičnim ili psihotičnim ispoljavanjima nekih bolesnika (138).Većina onoga što se danas zna o psihičkim

preživljavanjima tuberkuloznih bolesnika ili o njihovom psihičkom stanju pre i uoči izbijanja bolesti je rezultat umetničkih ostvarenja talentovanih umetnika (Šopen), nego lekarskih izveštaja. Danas, međutim, zahvaljujući velikim otkrićima u psihologiji i psihijatriji, mnogo više znamo o ljudskoj psihi kao i o odnosima psihe prema telu. Između ostalih telesnih bolesti i kod tuberkuloze je bolje upoznata veza između čoveka i uzročnika bolesti. Bilo je dosta polemika među naučnicima 20. veka o tome da li postoje određene specifične karakteristike premorbidne ličnosti obolelog od tuberkuloze. 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 (139). Drugi autori su govorili o postojanju neurotične strukture ličnosti sa narcisoidnim, shizofrenim i depresivnim osobinama češće od histeričnih i opsesivno-kompulsivnih (140).

Vremenom su i drugi autori potvrdili Rakamijeove nalaze, pa je postepeno mogla biti rekonstruisana premorbidna ličnost tuberkuloznog bolesnika. „Neravnomerno se identifikujući u ranom detinjstvu sa dominantnom majkom i slabim ocem, ostajući privržen, sve jače vezan i sve više mažen od majke kod ovakve ličnosti razvijaju se crte pasivnost, nesamostalnosti i nesigurnosti; u odnosu na svoju okolinu ovakva ličnost postaje upadljiva preteranim zahtevima, egocentričnošću i naglašenim narcizmom, parazitarnim načinom življenja, kao i disocijalnošću koja se delom može shvatiti i kao izraz smetnji agresivnih potreba u čoveku. Ove potrebe, naime, zbog pojačanog straha i nesigurnosti u njegovog nosioca, u nemogućnosti da se normalno prazne prema spolja, okreću se prema unutra, pojačavajući nesvesnu sklonost prema samooštećivanju i samorazaranju, trošeći se do iznemoglosti u preteranoj aktivnosti i žrtvovanju za druge. Iza altruističkog ponašanja, međutim, često se krije bes, neprijateljstvo i želja za osvetom. Nosilac ovakvih karakternih osobina, prema brojnom iskustvu istraživača, ima vrlo često znatne poteškoće u izboru partnera. Nalazeći se u jakoj neurotičnoj ambivalenciji između straha da napusti majku i na taj način izgubi njenu brižnost i ljubav, koju mu je na preteran način celog života ukazivala, i normalne želje da otpočne zajednički život sa voljenim partnerom (čiju spremnost na žrtvovanje još nije dovoljno ispitao), ovakav čovek može prvi put da oboli od tuberkuloze, ili da mu se pogorša već gotovo zalečena tuberkuloza, upravo u trenutku veridbe, odnosno zakazanog venčanja“ (138).

Iako nauka nije mogla potvrdno da odgovori na pitanje o mogućnosti primarno-psihogenog oboljevanja od plućne tuberkuloze (jer za ovakvo tvrđenje nema dovoljno

ubedljivih naučnih dokaza), sa dosta sigurnosti je moguće rekonstruisati životnu istoriju i provokativne momente koji su odgovorni za nastupanje bolesti, kao i tvrditi da tok, prognoza i ishod lečenja tuberkuloze stoje u tesnoj vezi sa opštim psihičkim stanjem bolesnika. Svim pneumoftiziolozima je poznato koliko je neobjašnjivih pogoršanja ili poboljšanja nastupilo u kratkim razmacima vremena kod plućne tuberkuloze pod uticajem promena psihičkog stanja bolesnika.

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 (141,142). Takodje, objašnjavaju i pojavu neuropsihijatrijskih poremećaja kao neželjenih događaja kod lečenja TB (143), kao i činjenicu da sama dijagnoza TB povećava rizik od mentalnih bolesti zbog stigme i socijalne izolacije povezane sa TB (144,145,146).

Mentalne bolesti ne zauzimaju dovoljno pažnje u medicinskoj praksi a tuberkuloza se retko razmatra tokom lečenja mentalnih poremećaja. Udruživanje mentalnog zdravlja i drugih morbiditeta doprinosi neadekvatnom poštovanju režima lečenja i pogoršava kliničku sliku obe bolesti (147,148). Pored toga, veza između TB i mentalnih oboljenja može smanjiti samopoštovanje obolelih ili povećati trajanje terapije, povećati rizik od recidiva, smanjiti kvalitet života i povećati troškove u sistemu zdravstvene zaštite. Štaviše, tuberkuloza se može pogrešno dijagnostikovati kao hronična mentalna bolest u klinikama za mentalno zdravlje (149). Slabo pridržavanje terapijskom režimu tuberkuloze je važna prepreka globalnoj kontroli bolesti, povećava rizik od morbiditeta, smrtnosti i rezistenciji na lekove. Zbog svih nevedenih činilaca, programi zaštite mentalnog zdravlja treba da budu integrisani u okviru programa kontrole tuberkuloze i trebalo bi uložiti napore da se poveća svest naučne i stručne javnosti o visokoj stopi mentalnih poremećaja kod obolelih od TB i njihovim implikacijama na ishode lečenja TB. Programi skrininga za psihološki morbiditet obolelih od tuberkuloze mogu se koristiti u jedinicama primarne zdravstvene zaštite (149).

Dodatno, autori studije sprovedene među obolelima od MDR TB u Kini, Pakistanu, Bangladešu, Nepal u i Svazilendu (150) koja je dala detaljan uvid u izazove sa kojima se suočavaju pacijenti, njihove porodice, zdravstveni radnici i širi zdravstveni sistemi u zbrinjavanju ove bolesti, su izrazili zabrinutost zbog toga što se psihosocijalna podrška, a posebno podrška usmerena na mentalno zdravlje, nedovoljno obrađuje u nacionalnim programima. U studiji je pokazano da prisustvo komorbidnih mentalnih poremećaja smanjuje pridržavanje terapijskom režimu i iz tog razloga su preporučene kratke intervencije za

procenu mentalnog stanja obolelih i psihološko savetovanje koje mogu da pruže i nespecijalizovani savetnici.

Ispitanici iz grupe obolelih i kontrolne grupe imaju visok nivo znanja o tome da je tuberkuloza zarazna bolest, što odgovara rezultatima kvalitativne studije koja je sprovedena u našoj zemlji u populaciji Roma (151) i studijama o znanju i stavovima obolelih u Sjedinjenim Američkim državama i obolelih injektirajućih korisnika droga u Estoniji (152,153), dok je u studijama sprovedenim u Sudanu i Hrvatskoj nivo znanja niži (154,155). U studiji sprovedenoj 2008. godine u Hrvatskoj utvrđeno je da je viši nivo obrazovanja bio u korelaciji sa višim znanjem o tuberkulozi (155). Imajući u vidu da je nivo obrazovanja obolelih od MDR TB u našoj studiji nizak, jedan od razloga za visok nivo znanja o tuberkulozi može biti kontinuirano tromesečno sprovođenje edukacija od 2009. godine za sve obolele od MDR TB tokom bolničke faze lečenja u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti Ozren-Sokobanja, kao i razvijenim brošurama koje oboleli dobijaju u bolnici (156).

Zapažen je niži nivo znanja u obe grupe o tome da li se tuberkuloza nasleđuje (38,7% u grupi obolelih i 22,6% u kontrolnoj grupi), postoji statistički značajna razlika među grupama. Razvojem molekularne epidemiologije, dobijeni su nesporni dokazi o prisutvu genetičke sklonosti (predispozicije) ka osetljivosti na tuberkulozu (157). Nekoliko studija pokazalo je da nivo otpornosti na infekciju *M. tuberculosis* korelira sa mestom porekla predaka i da su preci sa više osoba sklonih oboljevanju dolazili iz područja u kojima nije bilo obolelih od tuberkuloze (158). Slično tome, utvrđeno je da je incidencija aktivne tuberkuloze naročito visoka tokom epidemija u populaciji, kao što je bilo kod rodjenih Amerikanaca, koji nisu imali prethodnog iskustva sa infekcijom (159).

Različitim savremenim tzv. „studijama vezivanja“ identifikovani su posebni lokusi na genima koji su najosetljiviji na *M. tuberculosis*. Ove tehnike su pružile rane dokaze o važnosti interakcija gena-gena u regulisanju otpornosti na bolesti. Takođe, mogućnost upotrebe gena domaćina u oblasti vakcinacije mogla bi dovesti do ciljanog pristupa u dizajniranju intervencija za pomoć humanom imunološkom sistemu u borbi protiv mikobakterija (160).

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. Naime, više od polovine obolelih od MDR TB (64,5%) misli da ljudi koji imaju TB ne žele da o tome javno govore, niti da se to zna, dok isto misli 48,3% obolelih od TB koji su činili kontrolnu grupu. Više od polovine ispitanika u obe grupe misli da ako se zna da neko ima TB, ljudi ga

drugačije gledaju (77,4% u grupi obolelih i 64,5% u kontrolnoj grupi). Dodatno, predstavnici obe grupe ispitanika daju podatak da imaju mali broj bliskih osoba na koje mogu računati kada imaju ozbiljne lične probleme dok statistički značajno veći procenat obolelih od MDR TB ima poteškoće u dobijanju pomoći od komšija kada ima potrebu za njom.

TB je poznata kao socijalna bolest koja izaziva veliku patnju (161), uključuje duboke emocionalne doživljaje, otuđenje od članova porodice, izolaciju i stigmatizaciju (162,163). Prema neki autorima, dovodi i do uništavanja ljudskih veza (164). Stigma povezana sa TB je u mnogim publikacijama identifikovana kao glavna prepreka zdravstvenoj zaštiti i kvalitetu života obolelih kao i uspehu u zbrinjavanju tuberkuloze (165,166,167,168,169,170,171,172). Ona predstavlja društveni proces koji postoji kada elementi etiketiranja, stereotipa, razdvajanja, gubitka statusa i diskriminacije nastupaju u situaciji snage koja im dozvoljava, što tuberkuloza kao bolest čini (173). Koncept stigme postoji još od klasične Grčke, gdje se koristio za označavanje izuzetnih grupa sa fizičkom i trajnom ocenom njihovog moralnog statusa. Znaci su bili telesni rezovi ili opekotine koji su značili da je nosilac bio rob, kriminalac, izdajnik ili bleđa osoba koja se izbegava posebno na javnim mestima (174). Stigma ima veliki uticaj na javno zdravlje. Stigma i pripadajuća diskriminacija dovode do društvene nejednakosti (175,176,177). Oblici i intenzitet stigme fluktuiraju (HIV/AIDS, TB, mentalno zdravlje). Stigma je mehanizam društvene kontrole koji definiše društvene norme i kažnjava one koji od njih odstupaju. U osnovi stigme leži "strah" da oni koji su stigmatizovani predstavljaju pretnju društvu. Studije o stigmatizaciji ukazuju na to da ona sprečava ljude da traže dijagnozu i zdravstvenu negu (178). Ona je nastala nepoznavanjem bolesti, mitovima o tome kako se bolesti prenose, predrasudama, nedostatkom pristupa zdravstvenim uslugama i neodgovornim informisanjem od strane medija. Efekti na stigmatizovane pojedince uključuju stres, depresiju, strah, probleme vezane za vezu i gubitak zaposlenosti, smanjene mogućnosti obrazovanja i ranjivost do invalidnosti (166,167,168,179).

Oboleli od MDR-TB-om su naročito pogođeni imajući u vidu dugotrajno (20 meseci) i naporno lečenje, terapijski režim koji se sastoji od moćnih lekova sa ozbiljnim neželjenim efektima koji mogu uticati na mentalno zdravlje, veće stope smrtnosti i niže stope uspeha lečenja (3). 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 (180,181).

Podaci iz naše studije, zajedno sa nalazima drugih autora, ukazuju na neophodnost da usluge iz oblasti mentalnog zdravlja budu inkorporirane u programe kontrole tuberkuloze kako bi podržali ličnost obolelog, prevazilaženje bolesti i odbacivanje i negovanje pozitivnog stava o životu i brizi za svoje zdravlje. Stigmatizovani pojedinci mogu prevazići probleme povezane sa stigmom i bolestima procesom osnaživanja (pozitivna stigma ili elastičnost), nasuprot samo sprovođenju mehanizama za suzbijanje (182). Prethodnim merama će se podstaći pridržavanje režimu lečenja obolelih i smanjiti uticaj emocionalnih stresova i jatrogenih mentalnih poremećaja tokom lečenja, s obzirom da se ovi aspekti zdravlja ne sagledavaju detaljno i sveobuhvatno od strane specijalista za plućne bolesti (183,184).

Rutinskom primenom osnovnih procena mentalnog zdravlja od strane obučenog osoblja moglo bi da se doprinese u određivanju odgovarajućih mera za zbrinjavanje depresivnih simptoma tokom lečenja MDR-TB i pomogne u poboljšanju ukupnih rezultata lečenja. Preporučuje se i redovno praćenje mentalnog zdravlja od strane obučenih savetnika ili kliničkog osoblja, koristeći jednostavne, validirane i isplative alate koji su u upotrebi (185). Ako je tuberkuloza multikauzalna bolest, a ona to nesumnjivo jeste i ostavlja posledice na celokupan organizam i sve aspekte života pojedinca i društva, onda i terapija mora biti takva.

U našoj studiji se slučajevi i kontrole značajno se 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 kao što su alkoholizam, pušenje, pothranjenost, mentalni poremećaji, dijabetes, HIV infekcija, kao i mnogi drugi ranije opisani faktori rizika (186,187,33,34, 38). 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 Etiopije u kojima se prema rečima mnogih autora u zatvorima zastupljenost visoka da čini „skrivene epidemije“ (188), subsaharske Afrike (189), Rusije, istočne Evrope (190) i Kine (191). Takodje, nije bilo ispitanika koji su bili smešteni u domovima za smeštaj starijih lica za razliku od zemalja kao što su Kina (192) i Indija (193).

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 (38). Prekid u lečenju se definiše kao prekid u uzimanju terapije u trajanju od najmanje jedan mesec u

slučaju tuberkuloze osjetljive na ATL 1. linije, odnosno dva uzastopna meseca u slučaju MDR TB (9).

Naši rezultati odgovaraju rezultatima mnogih drugih studija, sistematskih pregleda literature i meta-analiza (194,195). Rezultati sistematskog pregleda literature sa meta-analizom koja je obuhvatila 14 studija, etiopskog autora Kibret KT i saradnicika (196) pokazala je da je stopa uspeha lečenja MDR TB oko 60% a da je jako visok procenat obolelih koji prekidaju lečenje. Prema podacima SZO i ECDC-a (9,10) stopa uspeha lečenja MDR TB je još niža i iznosi 51% u evropskom regionu SZO odnosno 40% u EU/EEA. Takodje, prema rezultatima studije Zhang C. i sar. (197) 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.

Oboleli koji se ne pridržavaju terapijskog režima mogu duže ostati infektivni, imaju povećan rizik od neuspeha lečenja, mortaliteta od tuberkuloze i povećanu verovatnoću razvoja svih oblika rezistencije na lekove (3,198). Prepoznat je kao je kao jedan od problema vezan za ponašanje obolelih koji je ponašanju iziskivao prelazak sa sanatorijumskog lečenja tuberkuloze na vanbolničko lečenje kao i lečenje u zajednici u svim slučajevima u kojima je to izvodljivo (199). Odsustvo pridržavanju terapijskog režima kao činilac neuspeha lečenja je često potcenjen u praksi od strane zdravstvenih radnika koji leče obolelog dok nije uvek lako predvideti koji oboleli će biti onaj koji će prekinuti lečenje i ukoliko nema značajnijih neželjenih efekata. Nekoliko studija je dokumentovalo faktore rizika vezane za obolelog koji su povezani sa nepridržavanjem terapijskom režimu kao što su alkoholizam, zloupotreba supstanci (197,200), nezaposlenost, prethodno iskustvo boravka u zatvoru i beskućništvo (202). Posledice neuspeha lečenja i dalje progresije ka razvoju rezistencije na lekove učinile su direktno nadzirano lečenje (DOT) strategijom visokog prioriteta za lečenje rezistentne tuberkuloze. DOT je najefikasnija strategija koja je do sada razvijena u svetu sa ciljem pravilnog uzimanja terapije od strane obolelih (203). Međutim, ovakav način lečenja i stepen nege zahteva povećan obim posla i posvećenost svih aktera zdravstvenog sistema i iz tog razloga mora biti zajednička odgovornost društva (204). Pravilna upotreba različite vrste podsticaja može poboljšati poštovanje terapijskog režima. Iskustva pokazuju da su podsticaji u hrani zajedno sa podrškom od strane socijalnih radnika poboljšali uspeh lečenja u Singapuru (204), Rusiji (205) i mnogim drugim zemljama širom sveta (206,207). Slabosti zdravstvenog sistema su takođe identifikovane kao faktori koji doprinose lošem zbrinjavanju obolelih od MDR TB-a što rezultira prekidima u lečenju (odsustvo ažuriranih kliničkih smernica,

neodgovarajuće smernice ili njihovo nepoštovanje, loša obuka i nadzor nad stručnim radom zdravstvenih radnika, loša organizacija TB programa (16). Skraćivanje trajanja lečenja MDR-TB, zajedno sa boljim zbrinjavanjem teških neželjenih reakcija, takođe se navode kao faktori koji mogu poboljšati pridržavanje režimu terapije (3,16). Shodno tome da lečenje MDR TB zahteva prolongirano korišćenje velikog broja lekova, očekivano je da većina pacijenata imaju poteškoće u njihovoj toleranciji. Da bi se u što većoj meri izbegle poteškoće i nesporazumi u sardnji obolelog i zdravstvenih radnika koji mogu da rezultiraju neuzimanjem lekova, pacijenti treba da budu dobro informisani o režimima lečenja tako da se mogu regrutovati kao partneri koji će zajedno sa zdravstvenim radnicima uložiti svoje snage u uspeh terapije (208, 209, 210, 211, 212,213).

Lečene MDR-TB u Srbiji počelo je sa grantom Global Fonda u 2009. godini, a tokom prve dve godine lečenja su uglavnom hronične i teške slučajeva MDR-TB. Iako su mnogi pacijenti preminuli tokom lečenja, većina (60%) je uspešno lečena u 2009. Godini. Sledećih nekoliko godina uspeh lečenja se povećava (71% u 2010, 76% u 2011. i 77% u 2012. godini). Uprkos dobrim bolničkim kapacitetima za lečenje obolelih od MDR-TB-om u Srbiji, neophodne su mere za poboljšanje ambulantnog lečenja obolelih po njihovom otpuštanju iz bolnice, sa fokusom na poboljšanje pridržavanja terapijskom režimu. Nakon završetka podrške Globalnog fonda TB programu u Srbiji, stopa uspešnosti lečenja pacijenata sa MDR TB u Srbiji smanjena je na 57% u 2013. godini. Program se suočava sa visokom stopom prekida u lečenju i ponovnih lečenja. Postoji zabrinutost vezana za lečenje obolelih, usaglašenost sa smernicama, jačanje zdravstvenog sistema putem kontinuirane izgradnje i unapređenja kapaciteta za dijagnostiku i lečenje, kontinuitet u kontroli kvaliteta rada i vezano za sveobuhvatnu negu i podršku obolelima (214).

Prema rezultatima naše studije, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je još jedan nezavisan faktor povezan sa MDR TB. Studija Žao JN i saradnika (216) 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. HOPB i tuberkuloza imaju zajedničke faktore rizika kao što su pušenje, nizak socioekonomski status i poremaćaj regulacije odbranbenih funkcija domaćina koje rezultiraju zajedničkim delovanjem u pravcu oštećenja pluća dovodeći do brojnih interakcijama na imunološkom i ćelijskom nivou, što dovodi do smanjenja efikasnosti terapije, uporne dugotrajne infektivnosti i ponovnih lečenja - recidiva (indikator smanjene efikasnosti lečenja).

Pacijenti sa HOBP-om često imaju oštećeni muko-ciliarni klirens, što predstavlja odbrambenu funkciju pluća. Dodatno, dugotrajna terapija inhalacijom kortikosteroida koja se sprovodi kod ovih bolesnika, smanjuje odbrambene funkcije celokupnost organizma, povećava mogućnost potencijalne infekcije tuberkuloznim bacilom koji je rezistentan na lekove i pogoduje razvoju aktivne bolesti. Studije sprovedene u Švedskoj i Kini su identifikovale da pacijenti sa HOBP i teškom opstrukcijom protoku vazduha kroz pluća imaju stalno prisutno zapaljenje disajnih puteva što smanjuje odbrambene funkcije sluzokože, predispozirajući ove obolele za infekciju bacilima otpornim na lekove (216,217).

U našoj studiji najveći broj ispitanika u grupi obolelih (93,5%) i kontrolnoj grupi (86,0%) se javio za lekarsku pomoć u državni dom zdravlja, bolnicu ili tzv. antituberkulozni dispanzer kada je primetio prve simptome bolesti, što je slučaj i u najvećem broju zemalja sa niskim i srednjim nivoom prihoda i pored ohrabivanja od strane međunarodnih organizacija za veće učešće privatnih pružalaca usluga i razvoja smernica sa tim ciljem (218). Uz dugu tradiciju centralizovanog modela zdravstvene zaštite kao optimalnog u kontroli tuberkuloze u svim zemljama istočne Evrope i centralne Azije, ovaj podatak je očekivan. Istraživanja sprovedena u drugim zemljama sa niskim i srednjim prihodom pokazuju da privatni pružaoci usluga antituberkulozne zdravstvene zaštite često nisu u skladu sa smernicama za lečenje, povećavajući na taj način rizik od razvoja rezistencije na lekove (219). Uporedo sa razvojem privatnih pružalaca usluga u sistemima zdravstvene zaštite, nacionalni programi za kontrolu tuberkuloze su podsticani da sarađuju sa privatnim pružaocima usluga kako bi poboljšali usaglašenost sa smernicama pružaoca usluga iz ovog dela sistema. Međutim, ne postoji još jedan primjer održivog, velikog obima saradnje u ovoj oblasti. Dugotrajna prisutnost potcenjivanja suštinske uloge legislative doprinela je primeni neadekvatnih praksi u praktičnom radu privatnih pružalaca usluga sa teškim posledicama za nacionalne programe i obolele (220).

Iako u našoj studiji nije bilo registrovanih slučajeva MDR TB stranog porekla, postoji mogućnost podregistracije zbog nedostatka senzitivnog sistema nadzora što predstavlja razlog za zabrinutost. Srbija je jedna od tranzitnih zemalja za migrante koji dolaze u Evropsku uniju (EU). Broj dolazaka dostigne 2.500-3.000 osoba dnevno, što predstavlja veliki pritisak na postojeće kapacitete prijema u zemlji. Većina izbeglica dolazi iz Sirije (67%), Iraka (15%) i Avganistana (7%), zemalja značajno više pogođenih MDR TB-om nego u Srbiji (9). Pojavom sve više slučajeva rezistentnih oblika tuberkuloze među migrantima, imigracija je identifikovana kao faktor koji dovodi do povećane prevalencije MDR-TB u evropskim

zemljama (221). Iz tog razloga toga treba uložiti napore da se poveća otkrivanje i registracija slučajeva a posebno među migrantima čije je poreklo iz zemalja dominantnih za MDR-TB, kao što su Avganistan i Pakistan, kako bi se izbegao rizik i prenos MDR-TB (222).

Studija je doprinela povećanju ukupnog znanja o faktorima rizika za razvoj MDR TB i predstavlja osnov za sprovođenje daljih studija radi razumevanja drugih vrsta povezanosti. Nije pokazala da su pol, bračni status, nivo obrazovanja, alkoholizam, prethodno lečenje tuberkuloze i HIV infekcija nezavisni prediktori MDR TB, kao što je slučaj u pojedinim drugim studijama (195, 197, 210, 211, 213, 215).

Glavna snaga ove studije bila je uključivanje svih pacijenata sa MDR-TB-om koji žive u svim delovima Srbije i odabira slučajeva i kontrola zasnovanih na rezultatu molekularne tehnike. Studije slučaja kontrole su pogodne za ispitivanje retkih ishoda jer su subjekti odabrani od samog početka njihovim statusom ishoda. Preciznost nalaza je poboljšana time što ima do tri kontrola po slučaju. Ovaj metod povećava "statističku snagu" studije povećanjem veličine uzorka.

Ograničenja studije

U tumačenju rezultata treba razmotriti nekoliko ograničenja ove studije. Prvo, dobili smo informacije o godini pre nego što su učesnici postali slučajevi MDR-TB i tuberkuloze, pa samim tim, pristrasnosti su bile neizbežne i potencijalno su uticale na rezultate. Drugo, neke informacije, kao što su mesečni prihodi i upotreba različitih supstanci, mogu biti netačne, jer su prikupljene od samih obolelih.

Uprkos ovim ograničenjima, ova studija predstavlja prvo istraživanje faktora rizika za rezistentnu tuberkulozu u Srbiji. Unapređeno znanje o potencijalnim faktorima rizika pomoći će boljem predviđanju buduće putanje MDR-TB u Srbiji i doprineti razvoju novih alata i strategija za borbu protiv ovog rastućeg javnog zdravstvenog problema.

6. ZAKLJUČCI

1. Prosečna starost obolelih od MDR TB je bila $48,2 \pm 13,3$ godina a obolelih od TB $49,1 \pm 16,4$.
2. U obe ispitivane grupe dominiraju osobe muškog pola, u grupi obolelih muškarci čine 71% a u kontrolnoj grupi 66,7%.
3. Među ispitanicima nije bilo osoba koje žive sa HIV-om niti slučajeva stranog porekla.
4. Kada su primetili prve simptome sadašnje bolesti najveći broj ispitanika u grupi obolelih (93,5%) i kontrolnoj grupi (86,0%) se javio za lekarsku pomoć u državni dom zdravlja, bolnicu ili tzv. antituberkulozni dispanzer. Privatnom lekaru javilo 3,2% ispitanika iz grupe obolelih i 6,4% iz kontrolne grupe.
5. Sa multirezistentnom tuberkulozom su bile statistički značajno povezane sledeće varijable: mesečni prihod porodice, upotreba sredstava za uspavlivanje, upotreba smirujućih sredstava, prisustvo subjektivnog osećaja nervoze, prisustvo subjektivnog osećaja tuge, iskustvo stresnih situacija u poslednjih 12 meseci, stigma, prethodno lečenje TB, prekidi u lečenju TB i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP).
6. Identifikovano je šest nezavisnih prediktora za nastanak multirezistentne tuberkuloze: mesečni dohodak porodice (OR = 3.71; CI = 1.22-11.28), prekidi u lečenju tuberkuloze (OR = 0.30; CI = 0.11-0.88), stigma (OR = 2,97; CI = 1,18-7,45) subjektivan osećaj tuge (OR = 4.05; CI = 1.69-9.70), upotreba sedativa (OR = 2.97; CI = 1.18-7.45) i hronična opstruktivna bolest pluća (OR = 4,51; CI = 1,07-18,96).

7. LITERATURA

1. Khaled N, Alarcon E, Armengol R, et al. Management of tuberculosis: a guide to essentials of good practice. Paris, France: International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
2. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision, WHO. 2014
3. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11.Geneva: World Health Organization; 2014.
4. Savić B, Vuković D, Dakić I, Arandelović I. Vodič za mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze (III izdanje). Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2015.
5. Arandelović I. Vrste, filogenetske karakteristike i genetička osnova rezistencije multirezistentnih sojeva *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa izolovanih u Srbiji. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2015.
6. WHO endorses new rapid tuberculosis test, WHO, Geneva, 8 December 2010. Dostupno na: www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/
7. Rebić P, Kuruc V, Ćurčić R, Savic B. Priručnik za ambulantno lečenje obolelih od rezistentne tuberkuloze, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2011.
8. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin North Am.* 1993 Nov; 77(6):1205-17.
9. World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2015.
10. European Centre for Disease Prevention and Control: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm, Sweden: ECDC, 2016.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. XDR Tuberculosis, multi-country-cluster ex Romania. - Stockholm, 17 October 2016, Stockholm: ECDC: 2016.

12. European Centre for Disease Prevention and Control. MDR tuberculosis in migrants, multi-country cluster – 23 November 2016, Stockholm: ECDC: 2016.
13. Gledović, Z., M. Jovanović, and T. Pekmezović. 2000. Tuberculosis trends in central Serbia in the period 1956-1996. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 4:32-35.
14. Izveštaji o tuberkulozi u Srbiji od 2006. do 2014. godine, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd. 2007-2015. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/index.php?content=1360>
15. Izveštaj o kretanju zaraznih bolesti u Republici Srbiji u 2015. godini. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut“. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/index.php?content=1493>
16. Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva: World Health Organization; 2011.
17. Stošić M. i sar. Izveštaj o realizaciji projekta “Kontrola tuberkuloze u Srbiji 2010-2015”, Ministarstva zdravlja Republike Srbije koji je finansiran iz donacije Globalnog fonda za borbu protiv SIDE, tuberkuloze i malarije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd. 2015. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/izvestaji/Izvestaj%20o%20realizaciji%20TB%20projekta%202010-2015.pdf>
18. Fine PEM, et al. Issues relating to the use of BCG in immunization programs: a discussion document. Geneva: World Health Organization; 1999.
19. WHO (2013): Social determinants of health, available at: http://www.who.int/topics/social_determinants/en/
20. Centers for Disease Control and Prevention: Definition of Health Determinants. Atlanta, USA: CDC, 2014.
21. Social determinants of health: the solid facts. 2nd edition. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark: World Health Organization; 2003.
22. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Social Determinants of Health Discussion Paper 2 (Policy and Practice). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.

23. Centers for Disease Control and Prevention. Establishing a Holistic Framework to Reduce Inequities in HIV, Viral Hepatitis, STDs, and Tuberculosis in the United States. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; October 2010. Dostupno na: www.cdc.gov/socialdeterminants
24. Schoo A, Lawn S, Carson D. Towards equity and sustainability of rural and remote health services access: supporting social capital and integrated organizational and professional development. *BMC Health Serv Res.* 2016 Apr 2; 16(1):111.
25. Krishne A, Shrader E. Social capital assessment tools. Conference on social capital and poverty reduction. World Bank, 1999. Dostupno na: <http://siteresources.worldbank.org/INTSOCIALCAPITAL/Resources/Social-Capital-Assessment-Tool--SOCAT-/sciwp22.pdf>
26. Ploubidis GB, Palmer MJ, Blackmore C, Lim TA, Manissero D, Sandgren A, Semenza JC. Social determinants of tuberculosis in Europe: a prospective ecological study. *Eur Respir J.* 2012 Oct; 40(4):925-30.
27. Dean HD, Fenton KA. Addressing social determinants of health in the prevention and control of HIV/AIDS, viral hepatitis, sexually transmitted infections, and tuberculosis. *Public Health Rep.* 2010 Jul-Aug; 125 Suppl 4:1-5.
28. Rasanathan K, Sivasankara Kurup A, Jaramillo E, Lönnroth K. The social determinants of health: key to global tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Jun; 15 Suppl 2:S30-6.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Health inequalities, the financial crisis, and infectious disease in Europe. Stockholm: ECDC; 2013.
30. Shin SS, Mathew TA, Yanova GV, et al. Alcohol consumption among men and women with tuberculosis in Tomsk, Russia. *Central European journal of public health.* 2010; 18(3):132-138.
31. Veerakumar AM, Sahu SK, Sarkar S, Kattimani S, Govindarajan S. Alcohol use disorders among pulmonary tuberculosis patients under RNTCP in urban Pondicherry, India. *Indian J Tuberc.* 2015 Jul; 62(3):171-7.

32. European Center for Disease Control and Prevention: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. Stockholm, Sweden: ECDC, 2014.
33. Lonnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, Raviglione MC. Tuberculosis control and elimination 2010-2050: cure, care, and social development, *Lancet*. 2010; 375(9728): 1814-29.
34. Duko B, Gebeyehu A, Ayano G. Prevalence and correlates of depression and anxiety among patients with tuberculosis at Wolaita Sodo University Hospital and Sodo Health Center, Wolaita Sodo, South Ethiopia, Cross sectional study. *BMC Psychiatry*. 2015 Sep 14; 15:214.
35. Courtwright A, Turner AN. Tuberculosis and Stigmatization: Pathways and Interventions. *Public Health Reports*. 2010; 125(Suppl 4):34-42.
36. Obuku EA, Meynell C, Kiboss-Kyeyune J, et al. Socio-demographic determinants and prevalence of Tuberculosis knowledge in three slum populations of Uganda. *BMC Public Health*. 2012; 12:536.
37. Getahun B, Wubie M, Dejen G, Manyazewal T. Tuberculosis care strategies and their economic consequences for patients: the missing link to end tuberculosis. *Infect Dis Poverty*. 2016 Nov 1;5 (1):93.
38. Roadmap to prevent and combat drug resistant tuberculosis. The Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region, 2011-2015. World Health Organization. Geneva. 2011.
39. Liu Y, Jiang S, Liu Y, et al. Spatial epidemiology and spatial ecology study of worldwide drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Health Geographics*. 2011; 10:50.
40. Zhang C, Wang Y, Shi G, et al. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study. *BMC Public Health*. 2015; 16:42.
41. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bulletin of the World Health Organization*. 2013; 91(1):36-45.

42. Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-WC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *The European Respiratory Journal*. 2014; 44(1): 23-63.
43. Günther G, van Leth F, Alexandru S, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Europe, 2010–2011. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21(3): 409-416.
44. Isaakidis P, Das M, Kumar AMV, et al. Alarming Levels of Drug-Resistant Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Metropolitan Mumbai, India. Tyagi AK, ed. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e110461.
45. Rifat M, Milton AH, Hall J, et al. Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. Munderloh UG, ed. *PLoS ONE*. 2014; 9(8): e105214.
46. Casal M, Vaquero M. A case control study for multiple resistant tuberculosis: Risk factors in four European Countries. *Microbio.drug resistance* 2005; 11(1):62-67.
47. Odabrani zdravstveni pokazatelji za 2014 godinu. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut, Beograd, 2015. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Odabrani%20pokazatelji%202014.pdf>
48. The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: World Health Organization and Stop TB Partnership. (2006).
49. World Health Organization: Global tuberculosis report 2016. Geneva, Switzerland: WHO, 2017.
50. World Health Organization: Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva, Switzerland: WHO, 2015.
51. United Nations. Millennium Development Goals and Beyond 2015. Dostupno na: <http://www.un.org/millenniumgoals/>
52. United Nations. Sustainable Development Goals. Dostupno na: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/health/>

53. Zignol M, Dara M, Dean AS, Falzon D, Dadu A, Kremer K, et al. Drug resistant tuberculosis in the WHO European region: an analysis of surveillance data. *Drug Resist Updat*. 2013;16(6):108–15.
54. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61(2):158–63.
55. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook. World Health Organization. Geneva. 2011.WHO/HTM/TB/2010.17
56. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. World Health Organization. Geneva.2010. Dostupno na: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500531_eng.pdf
57. World Medical Association (2008) Declaration of Helsinki Ethical principles for medical research involving human subjects. Dostupno na: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
58. International ethical guidelines for medical research involving human subjects. Council for International Organizations of Medical Sciences. Geneva. 2002. Dostupno na: <http://www.recerca.uab.es/ceeah/docs/CIOMS.pdf>
59. Smith CM, Trienekens SC, Anderson C, Lalor MK, Brown T, Story A, Fry H, Hayward AC, Maguire H. Twenty years and counting: epidemiology of an outbreak of isoniazid-resistant tuberculosis in England and Wales, 1995 to 2014. *Euro Surveill*. 2017 Feb 23; 22(8).
60. Schnippel K, Firnhaber C, Ndjeka N, Conradie F, Page-Shipp L, Berhanu R, Sinanovic E. Persistently high early mortality despite rapid diagnostics for drug-resistant tuberculosis cases in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Oct 1; 21(10):1106-1111.
61. Tasbiti AH, Yari S, Ghanei M, Shokrgozar MA, Fateh A, Bahrmand A. Low Levels of Extensively Drug-resistant Tuberculosis among Multidrug Resistant Tuberculosis Isolates and Their Relationship to Risk Factors: Surveillance in Tehran, Iran; 2006 to 2014. *Osong Public Health Res Perspect*. 2017 Apr;8(2):116-123

62. Judge D, Krause V. Multidrug-resistant tuberculosis in the Northern Territory: A 10-year retrospective case series. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016 Sep 30; 40(3):E334-E339. PubMed PMID: 28278406.
63. Davies PD. TB in the elderly in industrialised countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Nov;11(11):1157-9.
64. Horsburgh CR, Jr., O'Donnell M, Chamblee S, Moreland JL, Johnson J, Marsh BJ, et al. Revisiting rates of reactivation tuberculosis: a population-based approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):420-5.
65. Milanov V, Falzon D, Zamfirova M, Varleva T, Bachiyska E, Koleva A, Dara M. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria, 2009-2010. *Int J Mycobacteriol*. 2015 Jun; 4(2):131-7.
66. Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *Afr Health Sci*. 2015 Jun; 15(2):368-77.
67. Ombura IP, Onyango N, Odera S, Mutua F, Nyagol J. Prevalence of Drug Resistance Mycobacterium Tuberculosis among Patients Seen in Coast Provincial General Hospital, Mombasa, Kenya. *PLoS One*. 2016 Oct 6; 11(10):e0163994.
68. Hudelson P. Gender differentials in tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factors. *Tuber Lung Dis*. 1996 Oct; 77(5):391-400.
69. Kumaresan J A RMC, Murray C J L, editor. The global burden of disease and risk factors in 1990: World Health Organisation and the World Bank, Geneva, Switzerland.; 1996.
70. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 Feb;2(2):96-104.
71. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jan 15;38(2):199-205.

72. Patel SV, Nimavat KB, Alpesh PB, Shukla LK, Shringarpure KS, Mehta KG, Joshi CC. Treatment outcome among cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) in Western India: A prospective study. *J Infect Public Health*. 2016 Jul-Aug;9(4):478-84.
73. Samal J. Family perspectives in the care and support of tuberculosis patients: An Indian context. *J Assoc Chest Physicians* 2017;5:67-9.
74. Catherine E. Ross, Mirowsky J, Goldsteen K. The Impact of the Family on Health: The Decade in Review. *Journal of Marriage and the Family*, Vol. 52, No. 4, Family Research in the 1980s: The Decade in Review (Nov., 1990), pp. 1059-1078
75. Liefoghe R, Michiels N, Habib S, Moran MB, De Muynck A. Perception and social consequences of tuberculosis: a focus group study of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Soc Sci Med*. 1995 Dec; 41(12):1685-92. PubMed PMID: 8746868.
76. Oladimeji O, Ushie BA, Udoh EE, Oladimeji KE, Ige OM, Obasanya O, Lekharu D, Atilola O, Lawson L, Eltayeb O, Gidado M, Tsoka-Gwegweni JM, Ihekweazu CA, Chasela CS. Psychosocial wellbeing of patients with multidrug resistant tuberculosis voluntarily confined to long-term hospitalisation in Nigeria. *BMJ Glob Health*. 2016 Oct 8;1(3):e000006.
77. Republički zavod za statistiku. Statistički godišnjak Republike Srbije. Beograd. 2016
78. Rifat M, Milton AH, Hall J, Oldmeadow C, Islam MA, Husain A, Akhanda MW, Siddiquea BN. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: a case-control study on risk factors. *PLoS One*. 2014 Aug 19;9(8):e105214.
79. Gaude GS, Hattiholli J, Kumar P. Risk factors and drug-resistance patterns among pulmonary tuberculosis patients in northern Karnataka region, India. *Niger Med J*. 2014 Jul;55(4):327-32.
80. "Literacy Statistics Metadata Information Table". UNESCO Institute for Statistics.
81. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Commission on Social Determinants of Health; 2008. Available at http://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/en/

82. Institute of Medicine. Promoting health: intervention strategies from social and behavioral research. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
83. Mirowsky J, Ross CE. Education, learned effectiveness and health. *London Rev Educ* 2005;3(3):205–20.
84. Heckman JJ, Kautz T. Hard evidence on soft skills. *Labour Econ* 2012; 19:451–64.
85. Roberts BW, Kuncel NR, Shiner R, et al. The power of personality: The comparative validity of personality traits, socioeconomic status, and cognitive ability for predicting important life outcomes. *Perspect Psychol Sci* 2007;2(4):313–345.
86. Ross CE, Wu CL. The links between education and health. *Am Sociol Rev* 1995; 60(5):719–45.
87. Maitra S. Can patient self-management explain the health gradient? Goldman and Smith's "Can patient self-management help explain the SES health gradient?" (2002) revisited. *Soc Sci Med* 2010;70:802–12.
88. Seeman TE. Social ties and health: the benefits of social integration. *Ann Epidemiol* 1996;6(5):442–51.
89. Anticona Huaynate CF, Pajuelo Travezaño MJ, Correa M, Mayta Malpartida H, Oberhelman R, Murphy LL, Paz-Soldan VA. Diagnostics barriers and innovations in rural areas: insights from junior medical doctors on the frontlines of rural care in Peru. *BMC Health Serv Res*. 2015 Oct 5; 15: 454.
90. Pienaar E, Fluitt AM, Whitney SE, Freifeld AG, Viljoen HJ. A model of tuberculosis transmission and intervention strategies in an urban residential area. *Comput Biol Chem*. 2010 Apr; 34(2):86-96.
91. Zakon o zdravstvenoj zaštiti ("Sl. glasnik RS", br. 107/2005, 72/2009 - dr. zakon, 88/2010, 99/2010, 57/2011, 119/2012, 45/2013 - dr. zakon, 93/2014, 96/2015 i 106/2015)
92. Zakon o zdravstvenom osiguranju (Sl. glasnik RS", br. 107/2005, 109/2005 - ispr., 57/2011, 110/2012 - odluka US, 119/2012, 99/2014, 123/2014, 126/2014 - odluka US, 106/2015 i 10/2016 - dr. zakon)

93. Pravilnik o specijalizacijama i užim specijalizacijama zdravstvenih radnika i zdravstvenih saradnika (Sl. glasnik RS", br. 10/2013, 91/2013, 113/2013 i 109/2014)
94. Stošić M, Lazarević N, Kuruc V, Ristić L. ASSESSMENT OF THE ROLE OF PRIMARY HEALTH CARE IN TUBERCULOSIS CONTROL IN SERBIA. *Med Pregl.* 2015 Sep-Oct;68(9-10):331-5. PubMed PMID: 26727830.
95. Andrade RL de P, Scatolin BE, Wysocki AD, et al. Tuberculosis diagnosis: primary health care or emergency medical services? *Revista de Saúde Pública.* 2013;47(6):1149-1158. doi:10.1590/S0034-8910.2013047004650.
96. Boricic, K., Vasic, M., & Grozdanov, J. (2014). Results of the National Health Survey of the Republic of Serbia 2013. Institute of Public Health of Serbia. Available at: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/2013SerbiaHealthSurvey.pdf>
97. Benzeval M, et al. How does money influence Health? Joseph Rowntree Foundation. London. UK. 2014, dostupno na: <https://www.jrf.org.uk/report/how-does-money-influence-health>
98. DeVoe JE, Baez A, Angier H, Krois L, Edlund C, Carney PA. Insurance + Access ≠ Health Care: Typology of Barriers to Health Care Access for Low-Income Families. *Annals of Family Medicine.* 2007;5(6):511-518. doi:10.1370/afm.748.
99. Siroka A, Ponce NA, Lönnroth K. Association between spending on social protection and tuberculosis burden: a global analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015 Dec 22. pii: S1473-3099(15)00401-6.
100. Nery JS, Rodrigues LC, Rasella D, Aquino R, Barreira D, Torrens AW, Boccia D, Penna GO, Penna MLF, Barreto ML, Pereira SM. Effect of Brazil's conditional cash transfer programme on tuberculosis incidence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Jul 1;21(7):790-796.
101. Harling G, Lima Neto AS, Sousa GS, Machado MMT, Castro MC. Determinants of tuberculosis transmission and treatment abandonment in Fortaleza, Brazil. *BMC Public Health.* 2017 May 25;17(1):508.

102. Kilibarda B. i sar. Nacionalno istraživanje o stilovima života stanovništva Srbije 2014. godine, korišćenje psihoaktivnih supstanci i igre na sreću. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Beograd. 2014.
103. Chan ED, Kinney WH, Honda JR, Bishwakarma R, Gangavelli A, Mya J, Bai X, Ordway DJ. Tobacco exposure and susceptibility to tuberculosis: is there a smoking gun? *Tuberculosis (Edinb)*. 2014 Dec;94(6):544-50
104. World Health Organization . A WHO/The Union Monograph on TB and Tobacco Control: joining efforts to control two related global epidemics. Geneva: World Health Organization; 2007.
105. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
106. Gegia M, Magee MJ, Kempker RR, et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015; 93(6):390-399.
107. Nijenbandring de Boer R, Oliveira e Souza Filho JB, Cobelens F, Ramalho DP, Campino Miranda PF, Logo K, et al. Delayed culture conversion due to cigarette smoking in active pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb)*. 2014. January; 94(1):87–91. 10.1016/j.tube.2013.10.005 [PubMed] [Cross Ref]
108. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, Tukvadze N, Howards PP, Narayan KM, et al. Diabetes mellitus, smoking status, and rate of sputum culture conversion in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study from the country of Georgia. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94890. 10.1371/journal.pone.0094890
109. Mollel EW, Chilongola JO. Predictors for Mortality among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Tanzania. *J Trop Med*. 2017;2017:9241238.

110. Bam TS, Aditama TY, Chiang C-Y, Rubaeah R, Suhaemi A. Smoking cessation and smokefree environments for tuberculosis patients in Indonesia—a cohort study. *BMC Public Health*. 2015;15: 604.
111. Goel S, Kathiresan J, Singh P, Singh RJ. Effect of a brief smoking cessation intervention on adult tobacco smokers with pulmonary tuberculosis: A cluster randomized controlled trial from North India. *Indian J Public Health*. 2017 Sep;61(Supplement):S47-S53.
112. Pincock TA. Alcoholism in tuberculosis patients. *Can Med Assoc J*. 1964;91:851–4. [PMC free article] [PubMed]
113. Milne RC. Alcoholism and Tuberculosis in Victoria. *The Medical Journal of Australia*. 1970:955–960. [PubMed]
114. Feingold AO. Association of Tuberculosis with Alcoholism. *Southern Medical Journal*. 1976;69:1336–1337. [PubMed]
115. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:745–9. [PubMed]
116. Enarson DA, Wang JS, Dirks JM. The incidence of active tuberculosis in a large urban area. *Am J Epidemiol*. 1989;129:1268–76. [PubMed]
117. Laifer G, Widmer AF, Simcock , Bassetti S, Trampuz A, Frei R, Tamm M, Battegay M, Fluckiger U. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. *Am J Med*. 2007;120:350–6.
118. Jones HW, Roberts J, Brantner J. Incidence of tuberculosis among homeless men. *J Am Med Assoc*. 1954;155:1222–3.
119. Friedman LN, Sullivan GM, Bevilacqua RP, Loscos R. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *American Review of Respiratory Disease*. 1987;136:1188–1192.
120. Friedman LN, Williams MT, Singh TP, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med*. 1996;334:828–33.

121. Classen CN, Warren R, Richardson M, Hauman JH, Gie RP, Ellis JH, van Helden PD, Beyers N. Impact of social interactions in the community on the transmission of tuberculosis in a high incidence area. *Thorax*. 1999;54:136–140.
122. Zolnir-Dovc M, Poljak M, Erzen D, Sorli J. Molecular epidemiology of tuberculosis in Slovenia: results of a one-year (2001) nation-wide study. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:863–8.
123. Szabo G. Alcohol's Contribution to Compromised Immunity. *Alcohol, Health & Research World*. 1997;21:30–41. [PubMed]
124. Greenberg S, Xie J, Kolls J, Nelson S, Dieder P, Mason C. Ethanol Suppresses Mycobacteria tuberculosis- Induced mRNA for Nitric Oxide Synthase in Alveolar Macrophages, In Vivo. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1995;19:394–401.
125. Mason C, Dobard E, Zhang P, Nelson S. Alcohol Exacerbates Murine Pulmonary Tuberculosis. *Infection and Immunity*. 2004;2556–2563.
126. Cegielski P, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:286–98.
127. Rieder H. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
128. Schuckit MA. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction*. 2006;101:S76–88.
129. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, Rahman A. No health without mental health. *Lancet*. 2007;370:859–77.
130. Lönnroth K, Williams B, Stadlin S, et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 289.
131. Di Gennaro F, Pizzol D, Cebola B, Stubbs B, Monno L, Saracino A, Luchini C, Solmi M, Segafredo G, Putoto G, Veronese N. Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review. *Tuberculosis (Edinb)*. 2017 Mar;103:44-51.

132. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov AV, Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *The Europ Ignatyeva O, Balabanova Y, Nikolayevskyy V, Koshkarova E, Radiulyte B,*
133. Davidaviciene E, Riekstina V, Jaama K, Danilovits M, Popa CM, Drobniewski FA. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis (Edinb).* 2015 Sep;95(5):581-8. *Respiratory Journal.* 2017;50(1):1700216.
134. Peltzer K, Louw J, Mchunu G, Naidoo P, Matseke G, Tutshana B. Hazardous and Harmful Alcohol Use and Associated Factors in Tuberculosis Public Primary Care Patients in South Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2012;9(9):3245-3257. doi:10.3390/ijerph9093245.
135. Suhadev M., Thomas B.E., Raja Sakthivel M., Murugesan P., Chandrasekaran V., Charles N., Durga R., Auxilia M., Mathew T.A., Wares F. Alcohol Use Disorders (AUD) among tuberculosis patients: A study from Chennai, South India. *PLoS One.* 2011
136. Shin S.S., Mathew T.A., Yanova G.V., Fitzmaurice G.M., Livchits V., Yanov S.A., Strelis A.K., Mishustin S.P., Bokhan N.A., Lastimoso C.S., et al. Alcohol consumption among men and women with tuberculosis in Tomsk, Russia. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2010;18:132–138.
137. Santha T., Garg R., Frieden T.R., Chandrasekaran V., Subramani R., Gopi P.G., Selvakumar N., Ganapathy S., Charles N., Rajamma J., et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2002;6:780–788.
138. Muture B.N., Keraka M.N., Kimuu P.K., Kabiru E.W., Ombeka V.O., Oguya F. Factors associated with default from treatment among tuberculosis patients in Nairobi province, Kenya: A case control study. *BMC Public Health.* 2011;11

139. Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-WC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *The European Respiratory Journal*. 2014; 44(1):23-63.
140. Jerotić V: Čovek i njegov identitet. Dostupno na: http://irka.org.rs/wp-content/uploads/2016/02/Covek_i_njegov_identitet-1.pdf
141. Antoan Poro: Enciklopedija psihijatrije. Nolit. Beograd. 1984.
142. George N. Christodoulou: Psychosomatic medicine, past and future. Proceedings from European conference of psychosomatic research. Athens. Greece. 1986. Plenum Press. New York. 1987.
143. Stein M, Schiavi RC, Camerino M (1976) Influence of brain and behavior on the immune system. *Science* 191: 435.
144. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD (2005) Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol* 1: 607.
145. Schaaf HS, Zumla A (2009) Tuberculosis: a comprehensive clinical reference. Philadelphia: Saunders Elsevier. 1008 p.
146. Doherty AM, Kelly J, McDonald C, O'Dywer AM, Keane J, et al. (2013) A review of the interplay between tuberculosis and mental health. *Gen Hosp Psychiatry* 35: 398–406
147. Balaji AL, Abhishekh HA, Kumar NC, Mehta RM (2013) Depression in patients with pulmonary tuberculosis in a tertiary care general hospital. *Asian J Psychiatr* 6: 251–252
148. Bender A, Guruge S, Hyman I, Janjua M (2012) Tuberculosis and common mental disorders: international lessons for Canadian immigrant health. *Can J Nurs Res* 44: 56–75
149. Pachi A, Bratis D, Moussas G, Tselebis A (2013) Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat* 2013: 489865. doi:10.1155/2013/489865 [PMC free article] [PubMed]

150. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, et al. (2007) No health without mental health. *Lancet* 370: 859–877
151. De Araújo GS, Pereira SM, dos Santos DN, Marinho JM, Rodrigues LC, Barreto ML. Common Mental Disorders Associated with Tuberculosis: A Matched Case-Control Study. Cardona P-J, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99551.
152. Walker IF, Baral SC, Wei X, Huque R, Khan A, Walley J, Newell JN, Elsey H. Multidrug-resistant tuberculosis treatment programmes insufficiently consider comorbid mental disorders. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Jun 1;21(6):603-609.
153. Vukovic DS, Nagorni-Obradovic LM. Knowledge and awareness of tuberculosis among Roma population in Belgrade: a qualitative study. *BMC Infect Dis*. 2011 Oct 24;11:284.
154. Howley MM, Rouse CD, Katz DJ, et al. Knowledge and Attitudes About Tuberculosis Among U.S.-Born Blacks and Whites with Tuberculosis. *Journal of immigrant and minority health*. 2015;17(5):1487-1495.
155. Rüütel K, Parker RD, Sobolev I, Loit HM. Tuberculosis knowledge among injecting drug users visiting syringe exchange programme in Tallinn, Estonia. *Cent Eur J Public Health*. 2012 Dec;20(4):248-51. PubMed PMID: 23441387.
156. Suleiman MM, Sahal N, Sodemann M, Elsony A, Aro AR. Tuberculosis awareness in Gezira, Sudan: knowledge, attitude and practice case-control survey. *East Mediterr Health J*. 2014 Mar 13;20(2):120-9. PubMed PMID: 24945561.
157. Jurcev Savicevic A, Popovic-Grle S, Milovac S, Ivcevic I, Vukasovic M, Viali V, Zivkovic K. Tuberculosis knowledge among patients in out-patient settings in Split, Croatia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Jul;12(7):780-5. PubMed PMID: 18544204.
158. Kuruc V. i sar: Šta treba znati o rezistentnoj tuberkulozi-brošura za obolele. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2010. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/izdvajamo/tuberkuloza/Sta%20treba%20znati%20o%20rezi%20stentnoj%20TB.pdf>

159. Abel L, Casanova J-L. Genetic Predisposition to Clinical Tuberculosis: Bridging the Gap between Simple and Complex Inheritance. *American Journal of Human Genetics*. 2000;67(2):274-277.
160. Stead WW (1992) Genetics and resistance to tuberculosis: could resistance be enhanced by genetic engineering? *Ann Intern Med* 116:937–941
161. Stead WW (1997) The origin and erratic global spread of tuberculosis: how the past explains the present and is the key to the future. *Clin Chest Med* 18:65–77
162. Möller M, Hoal EG. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2010 Mar;90(2):71-83.
163. Farmer P. *Pathologies of power, health, human rights and the new war on the poor*. Berkeley: University of California Press, 2005.
164. Macq J, Solis A, Martinez G. Addressing stigma of tuberculosis. *Psychology, Health and Medicine* 2006;11:346-352.
165. Moya EM. *Tuberculosis and stigma: impacts on health-seeking behaviors and access in Ciudad Juárez, México, and El Paso, Texas (dissertation)*. El Paso (TX): University of Texas at El Paso, 2010.
166. Weiss M G, Ramakrishna J. *Interventions: Research on reducing stigma*. [internet series] 2001
167. Macq J. *Empowerment and involvement of tuberculosis patients in tuberculosis control: Documented experiences and interventions*. Geneva: World Health Organization. Stop TB Partnership 2007.
168. Stop TB Partnership. *Advocacy, communication and social mobilization framework for action 2006-2015*. Geneva: World Health Organization 2006.
169. Van Rie E, Sengupta A, Pongrassami P, Balthip Q, Choonuan S, Kasetjaroen Y, et al. Measuring stigma associated with tuberculosis and HIV/AIDS in southern Thailand: Exploratory and confirmatory factor analysis of two new scales. *Tropical Medicine and International Health*, 2008;21-30.

170. Karim F, Chowdhury A, Islam A, Weiss M. Stigma, gender and the impact on a patient with TB in Bangladesh. *Anthropology and Medicine* 2007;14:139-151.
171. Heijnders M L, Van Der Meij S. The fight against stigma: An overview of stigma reduction strategies and interventions. *Psychology, Health and Medicine* 2006;11:353-363.
172. Somma D, Thomas B, Karim F, Kemp J, Arias N, Auer C, et al. Gender and tuberculosis: Cross-site and implications of a multi-country study in Bangladesh, India, Malawi and Colombia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2006;12:856-866.
173. Westaway MS. Knowledge, beliefs and feelings about tuberculosis. *Health Education Research* 1989;4:205-211.
174. Barnhoom F, Driaanse H. In search of factors responsible for noncompliance among tuberculosis patients in Wardha district, India. *Social Science and Medicine* 1992;34:291-306.
175. Link BG, Phelan JC. Conceptualizing stigma. *Annual Review of Sociology* 2001;27:363-385.
176. Marshall G. *Oxford Dictionary of Sociology*. New York: Oxford University Press, 1998.
177. Ritzer G. *Contemporary social theory and its classical roots: The Basics*. McGraw-Hill, 2006.
178. Falk G. *Stigma: How we treat outsiders*. Prometheus Books, 2001.
179. Parker R, Aggleton P. HIV and AIDS-related stigma and discrimination: A conceptual framework and implications for action. *Social Sciences and Medicine* 2003; (57):15-24.
180. Heijnders M L, Van Der Meij S. The fight against stigma: An overview of stigma reduction strategies and interventions. *Psychology, Health and Medicine* 2006;11:353-363.
181. Miles M, Huberman A. *Qualitative Data Analysis*. Thousand Oaks: Sage, 1994.

182. Peltzer, K., Naidoo, P., Matseke, G., Louw, J., Mchunu, G. & Tutshana, B. Prevalence of psychological distress and associated factors in tuberculosis patients in public primary care clinics in South Africa. *BMC Psychiatry* 2012; 1471-244X/12/89.
183. Xavier PB, Peixoto B. Emotional distress in Angolan patients with several types of tuberculosis. *Afr Health Sci.* 2015 Jun; 15(2):378-84.
184. Moya, Eva M, & Lusk, Mark W. (2013). Tuberculosis stigma and perceptions in the US-Mexico border. *Salud Pública de México*, 55(Suppl. 4), s498-s507. Retrieved November 13, 2017, from http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013001100009&lng=en&tlng=en.
185. Duko B, Gebeyehu A, Ayano G. Prevalence and correlates of depression and anxiety among patients with tuberculosis at Wolaita Sodo University Hospital and Sodo Health Center, Wolaita Sodo, South Ethiopia, Cross sectional study. *BMC Psychiatry.* 2015 Sep 14; 15:214.
186. Khanal S, Elsey H, King R, Baral SC, Bhatta BR, Newell JN. Development of a Patient-Centred, Psychosocial Support Intervention for Multi-Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Care in Nepal. *PLoS One.* 2017 Jan 18;12 (1):e0167559.
187. Das M, Isaakidis P, Van den Bergh R, et al. HIV, multidrug-resistant TB and depressive symptoms: when three conditions collide. *Global Health Action.* 2014;7:10.3402/gha.v7.24912.
188. Marks SM, Flood J, Seaworth B, Hirsch-Moverman Y, Armstrong L, Mase S, Salcedo K, Oh P, Graviss EA, Colson PW, Armitige L, Revuelta M, Sheeran K; TB Epidemiologic Studies Consortium. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007. *Emerg Infect Dis.* 2014 May;20(5):812-21.
189. Marks SM, Hirsch-Moverman Y, Salcedo K, et al. Characteristics and costs of multidrug-resistant tuberculosis in-patient care in the United States, 2005–2007. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 2016;20(4):435-441.

190. Biadlegne F, Rodloff AC, Sack U. Review of the prevalence and drug resistance of tuberculosis in prisons: a hidden epidemic. *Epidemiol Infect.* 2015 Apr;143(5):887-900.
191. O'Grady J, Hoelscher M, Atun R, Bates M, Mwaba P, Kapata N, Ferrara G, Maeurer M, Zumla A. Tuberculosis in prisons in sub-Saharan Africa--the need for improved health services, surveillance and control. *Tuberculosis (Edinb).* 2011 Mar;91(2):173-8.
192. Winetsky DE, Negoescu DM, DeMarchis EH, Almukhamedova O, Dooronbekova A, Pulatov D, Vezhnina N, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Screening and rapid molecular diagnosis of tuberculosis in prisons in Russia and Eastern Europe: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med.* 2012;9(11):e1001348.
193. Wong MY, Leung CC, Tam CM, Kam KM, Ma CH, Au KF. TB surveillance in correctional institutions in Hong Kong, 1999-2005. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Jan;12(1):93-8
194. Shishido S, Hoshino H, Ishikawa N, Mori T, Takasato N. [A survey on the onset of tuberculosis in nursing homes]. *Kekkaku.* 2003 Nov;78(11):691-7.
195. Chadha VK, Praseeja P, Gupta J, Ahmed J, Sharada MA, Srivastava R, Gowda U, Magesh V, Singh S, Suganthi P, Lakshminarayana K, Kumar P. A descriptive study of tuberculosis case finding in private health care facilities in a South Indian district. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Dec;18(12):1455-8.
196. Rifat M, Hall J, Oldmeadow C, Husain A, Hinderaker SG, Milton AH. Factors related to previous tuberculosis treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *BMJ Open.* 2015 Sep 8; 5(9):e008273.
197. Jadgal KM, Nakhaei-Moghadam T, Alizadeh-Seiouki H, Zareban I, Sharifi-Rad J. Impact of Educational Intervention on Patients Behavior with Smear-positive Pulmonary Tuberculosis: A Study Using the Health Belief Model. *Mater Sociomed.* 2015 Aug; 27(4):229-33.
198. Kibret KT, Moges Y, Memiah P, Biadgilign S. Treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis under DOTS-Plus: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Infect Dis Poverty.* 2017 Jan 17;6(1):7.

199. Zhang C, Wang Y, Shi G, Han W, Zhao H, Zhang H, Xi X. Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study. *BMC Public Health*. 2016 Jan 16;16:42.
200. Jenkins HE, Ciobanu A, Plesca V, et al. Risk factors and timing of default from treatment for non-multidrug-resistant tuberculosis in Moldova. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(3):373-380.
201. Kwok CC, Wing WY. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012. *Respirology* (2013) 18, 8–21.
202. Hasker E, Khodjikhonov M, Usarova S, et al. Default from tuberculosis treatment in Tashkent, Uzbekistan; who are these defaulters and why do they default? *BMC Infect Dis*. 2008; 8:97.
203. Miller AC, Gelmanova IY, Keshavjee S, et al. Alcohol use and the management of multi drug resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16:891–6.
204. WHO: An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Geneva , World Health Organization; 2002.
205. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition [inclusive page numbers].
206. Chua AP, Lim LK, Ng H, Chee CB, Wang YT. Outcome of a grocery voucher incentive scheme for low-income tuberculosis patients on directly observed therapy in Singapore. *Singapore Med J*. 2015 May;56 (5):274-9.
207. Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. *Scand. J. Caring Sci*. 2012.
208. Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, Sinclair D, Volmink J. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 3;(9):CD007952.

209. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2015 Sep 13. pii: S0140-6736(15)00151-8.
210. Gadallah MA, Mokhtar A, Rady M, El-Moghazy E, Fawzy M, Kandil SK. Prognostic factors of treatment among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Egypt. *J Formos Med Assoc*. 2015 Dec 13. pii: S0929 6646(15)00340-X.
211. National Collaborating Center for Chronic Conditions. Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians. 2006.
212. Workicho A, Kassahun W, Alemseged F. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients: a case-control study. *Infect Drug Resist*. 2017 Mar 13;10:91-96.
213. Lv XT, Lu XW, Shi XY, Zhou L. Prevalence and risk factors of multi-drug resistant tuberculosis in Dalian, China. *J Int Med Res*. 2017 Jan 1:300060516687429.
214. Khanal S, Elsey H, King R, Baral SC, Bhatta BR, Newell JN. Development of a Patient-Centred, Psychosocial Support Intervention for Multi-Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Care in Nepal. *PLoS One*. 2017 Jan 18;12 (1):e0167559.
215. Danilovits M. WHO/GLC Monitoring Mission Report of the Implementation of the National M/XDR TB Response Plan. WHO Regional Office for Europe. 2015
216. Zhao JN, Zhang XX, He XC, Yang GR, Zhang XQ, Xin WG, Li HC. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China. *PLoS One*. 2015 Aug 18;10(8):e0135205.
217. Inghammar M, Ekblom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Lofdahl CG, et al. COPD and the risk of tuberculosis: A population-based cohort study. *PLoS One* 2010; 5: e10138
218. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of tuberculosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2013; 143: 1018–1024.
219. World Health Organization. Public-private mix for TB care and control Geneva: World Health Organization; 2010.

220. Mahendradhata Y. The case for stronger regulation of private practitioners to control tuberculosis in low- and middle-income countries. *BMC Res Notes*. 2015 Oct 23; 8:600.
221. Adshead F, Thorpe A. The role of the Government in public health: a national perspective. *Public Health*. 2007;11:835–839
222. Abarca Tomás B, Pell C, Bueno Cavanillas A, Guillén Solvas J, Pool R, Roura M (2013) Tuberculosis in Migrant Populations. A Systematic Review of the Qualitative Literature. *PLoS ONE* 8(12): e82440.
223. European Union Migration Policy Centre, available at: <http://www.migrationpolicycentre.eu/profile-serbia/>

Biografija

Dr Maja Stošić je rođena 14.09.1976. godine u Jagodini. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2002. godine sa prosečnom ocenom 8.91. U periodu od 2002. do 2003. godine bila je zaposlena na u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije u Beogradu, od 2003. do 2010. godine u Domu zdravlja u Pećincima. Od 2010. do 2015. godine je bila angažovana u Ministarstvu zdravlja Republike Srbije na projektu „Kontrola tuberkuloze u Srbiji“ koji je finansiran iz sredstava donacije Globalnog fonda za borbu protiv SIDE, tuberkuloze i malarije“, na poziciji samostalnog stručnog saradnika za monitoring i evaluaciju i na poziciji rukovodioca projekta. Od 2015. godine do danas zaposlena u Centru za prevenciju i kontrolu bolesti Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batuta“ na poziciji samostalnog stručnog saradnika za koordinaciju i nadzor nad tuberkulozom. Master iz menadžmenta u sistemu zdravstvene zaštite završila je 2012. godine sa prosečnom ocenom 9,45. Doktorske akademske studije iz oblasti javnog zdravlja upisala je 2013. godine na istoimenom fakultetu pod mentorstvom prof. dr Dejana Vuković. Od 2017. godine dr Stošić je i član Republičke stručne komisije za tuberkulozu. Član je osnivačkog odbora i predsednik Udruženja „Misija zdravlje“. Od 2017. godine se nalazi na specijalizaciji iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Do sada je autor tri objavljena naučna članka, 10 stručnih i radova iz oblasti TB u stručnim časopisima, zbornicima sažetaka sa domaćih i međunarodnih stručnih konferencija. Koautor je u 5 stručnih publikacija iz oblasti TB.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Маја Стошић

Број индекса ЈЗ 3/13

Студијски програм Јавно здравље

Наслов рада: ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК МУЛТИРЕЗИСТЕНТНЕ
ТУБЕРКУЛОЗЕ: СТУДИЈА СЛУЧАЈЕВА И КОНТРОЛА

Ментор проф. др Дејана Вуковић

Коментор проф. др Сандра Шипетић Грујичић

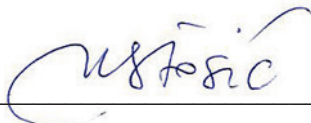
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 18.10.2018.



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК МУЛТИРЕЗИСТЕНТНЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ:
СТУДИЈА СЛУЧАЈЕВА И КОНТРОЛА**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

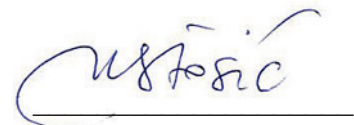
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 18.10.2018.



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.