

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2023 – 2024

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Conducător de doctorat : **Prof. Univ. Dr. Sorin Rugină**

Doctorand : **Dr. Ciprian Constantin Popoiag**

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2023 – 2024

**EVALUAREA IMPACTULUI FUNCȚIONAL,
PSIHOLOGIC ȘI AL CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII
CU TUBERCULOZĂ MULTIDROG REZISTENTĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat : **Prof. Univ. Dr. Sorin Rugină**

Doctorand : **Dr. Ciprian Constantin Popoiag**

CUPRINS

LISTĂ ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

INTRODUCERE.....	6
------------------	---

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Date generale.....	6
1.1 Scurt Istoric.....	6
1.2 Epidemiologie.....	7
2. Tuberculoza Multidrug rezistentă.....	8
2.1 Definiție.....	8
2.2. Tipuri de chimioresistență.....	9
2.3 Mecanisme de apariție.....	10
2.4 Metode de diagnostic.....	10

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

3. Obiective generale.....	14
4. Metodologie generală.....	14
5. Rezultate.....	17
6. Discuții.....	35
7. Concluzii.....	36
8. Originalitatea tezei.....	36
BIBLIOGRAFIE.....	39
Anexe.....	46
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	48

Cuvinte cheie

ADN – Acidul dezoxiribonucleic

ARN - Acidul ribonucleic

BAAR –bacili acido-alcoololo-rezistenți

BPOC - Bronhopneumopatia obstructivă cronică

Bdq –Bedaquilină

BRICS – Brazilia, Rusia, India, China și Africa de Sud

CO₂ – dioxid de Carbon

DASS-21R – Depression Anxiety Stress Scales

DST - Testarea sensibilității (Drug Susceptibility Testing)

E - Etambutol

Gyr A- ADN giraza A

Gyr B- ADN giraza B

H – Isoniazidă

HIV – Virusul imuno-deficienței umane

IMC = indice de masă corporală (kg/m²)

InhA - acil-carrier-proteină reductază

KatG - catalază-peroxidază

LPA - Teste de amplificare liniare (Line Probe Assays)

Lzn - Linezolid

M – Micobacterium

mARN – ARN mesager

MDR – multidrug rezistență

MGIT - Tubul de Indicator de Creștere al Micobacteriilor
(Mycobacterial Growth Indicator Tube)

MIC - Concentrația Inhibitorie Minimă (Minimum Inhibitory Concentration)

M. TB – Mycobacterium Tuberculosis

Nipro NTM + MDRTB 2 - Kitul de detecție Nipro NTM + MDRTB 2
(Nipro Corporation)

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

Pa - Pretomanid

PAS - Acid para-aminosalicilic

PCR - Reacția de polimerizare în lanț (Polymerase Chain Reaction)
Ptm – Pretomanid
Pre TB XDR - Tuberculoză pre-extensiv rezistentă
rpoB - ARN polimerază beta
R – Rifampicină
RR – Rezistență la Rifampicină
S – Streptomicină
SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire
SL-LPA - Teste de amplificare liniare de a doua linie (Second-Line Line Probe Assays)
SLIDs - Regiuni intergenice asociate cu rezistența la medicamente de linie secundară
TB – Tuberculoză
TB DR - Tuberculoză multidrog rezistentă
TB DS – Tuberculoză cu chimiosensibilitate
TB MDR – Tuberculoză multidrog rezistentă
TB RR - Tuberculoză cu rezistență la rifampicină
TB XDR – Tuberculoză extensiv rezistentă
UE - Uniunea Europeană
VSH – Viteza de sedimentare a hematiilor
WHO - World Health Organization
Xpert MTB/RIF - Testul Xpert MTB/RIF (Cepheid)
Z - Pirazinamidă
ZEE - Zona Economică Europeană

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Introducere

Tuberculoza reprezintă una dintre cele mai grave amenințări pentru sănătatea publică la nivel global, fiind responsabilă pentru milioane de decese anual. Deși este o boală prevenibilă și tratabilă, TB rămâne o problemă majoră în multe părți ale lumii, în special în regiunile cu resurse limitate și în rândul populațiilor vulnerabile.

Aproximativ un sfert din populația mondială este infectată latent cu *Mycobacterium tuberculosis*, cu risc de a dezvolta boala activă în timpul vieții.

Durata prelungită a tratamentului, dificultatea de a o trata și condițiile socio-economice asociate fac Tuberculoza Multidrog Rezistentă una din cele mai greu de combătut patologii ale secolului XX și XXI.

Am ales să investighez simptomatologia, impactul funcțional, psihologic și al calității vieții la pacienții cu Tuberculoză multidrog rezistentă pentru a evidenția o dimensiune umană și socială a acestei afecțiuni. Deși studiile existente au explorat adesea aspectele clinice, paraclinice și epidemiologice ale TB MDR, considerăm o examinare mai aprofundată care să analizeze și efectele asupra stării mentale și a calității vieții a pacienților.

Această cercetare dorește să evidențieze impactul psiho – social al infecției cu o tulpină chimiorezistentă prin identificarea unor criterii de evaluare al nivelului de depresie, anxietate și stres coroborate cu date despre frecvența și severitatea simptomelor respiratorii, al capacității pacientului de a desfășura activități fizice precum și efectele bolii asupra vieții cotidiene.

1.Date generale

1.1 Scurt istoric

Tuberculoza este contemporană cu evoluția umană, unele studii indicând că boala a apărut acum aproximativ 3 milioane de ani.

Cele mai vechi dovezi ale tuberculozei la oameni includ rămășițele de pe teritoriu actual al Turciei, la Atlit Yam, un sit subacvatic în Marea Mediterană, care datează de acum aproximativ 9.000 de ani.

Cercetările asupra scheletelor de Homo erectus sugerează prezența Tuberculozei cu circa 1,6 milioane de ani în urmă. Alte dovezi includ analize paleopatologice ale scheletelor din Egiptul antic, care indică prezența Tuberculozei în perioada de aproximativ 3.000 de ani î.Hr. [1, 2, 3, 4].

1.2 Epidemiologie

Global

Aproximativ 3,7% dintre noile cazuri de TB la nivel global sunt infectate cu tulpini multidrog-rezistente (TB MDR), în timp ce aproximativ 20% dintre pacienții care au fost tratați anterior au TB MDR.

Proporția estimată de cazuri noi de TB cu MDR/RR a fost de 3,9% în 2015 și de 3,6% în 2021, proporția cazurilor tratate anterior a fost de 20% în 2015 și de 18% în 2021 [5]. În plus, aproximativ 9% dintre cazurile de TB MDR sunt tuberculoză cu rezistență extinsă (TB XDR). Până în martie 2013, cel puțin un caz de TB XDR a fost raportat în 84 de țări.

În 2011, incidența cazurilor de TB MDR a fost de aproximativ 500.000 la nivel mondial, 60% dintre acestea fiind înregistrate în țările BRICS.[6]

Persoanele cu HIV au un risc de 20 de ori mai mare de a dezvolta TB activă comparativ cu cele fără HIV.[7]

Europa

Incidența estimată a pacienților cu tuberculoză multidrog-rezistentă (TB MDR) în Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) variază considerabil. În 2012, incidența a fost raportată la 1,6 cazuri la 100.000 de persoane în cele 29 de țări ale Uniunii Europene/Zona Economică Europeană (UE/ZEE).[8]

România

România are cea mai mare incidență a TB MDR din UE, cu aproape un sfert (23,4%) dintre pacienții raportați în 2017 și o rată de notificare a TB de șase ori mai mare decât media UE.

Împreună cu Lituania, România reprezintă mai mult de 70% din numărul total de cazuri de TB-XDR din UE, iar România este sursa a 23,5% din toate cazurile de TB raportate în UE.

Deși incidența TB a scăzut constant în populația generală (71,7 în 2015, 64,8 în 2016 și 62,8 în 2017), aceasta rămâne ridicată în populațiile vulnerabile, cum ar fi persoanele încarcerate, persoanele fără adăpost și cele dependente de droguri.[9]

2. Tuberculoza Multidrog rezistentă

2.1. Definiție

Tuberculoza (TBC) este o infecție bacteriană cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*, care afectează cel mai frecvent plămânii, dar poate implica și alte organe.

Tuberculoza multidrog rezistentă (TB MDR) este definită ca rezistența cel puțin la Isoniazidă (H) și Rifampicină (R), două dintre cele mai eficiente medicamente anti-TB de primă linie, considerate droguri majore, ce impune utilizarea medicamentelor a linia a doua anti-TB, care sunt mai puțin potente, mai toxice, mai scumpe și necesită o durată mai lungă de tratament [10].

TB XDR este definit ca TB MDR, asociată cu rezistența la orice Fluorochinolonă, precum și la orice drog injectabil de linie secundară.

2.2. Tipuri de chimio-rezistență:

- Tuberculoza monorezistentă: este definită ca tuberculoză cauzată de o tulpină care prezintă rezistență la un singur medicament antituberculos de primă linie (Izoniazidă, Rifampicină, Etambutol sau Pirazinamidă);
- Polirezistență: rezistență la mai mult de un medicament antituberculos de primă linie, altul decât izoniazidă și rifampicină;
- Rezistență la Izoniazidă (TB Hr): rezistența la izoniazidă și sensibilitate la rifampicină; [11];
- Tuberculoza rezistentă la Rifampicină (TB RR) este definită ca rezistența la rifampicină detectată folosind metode genotipice sau fenotipice, cu sau fără rezistență la alte medicamente de primă linie pentru TB. [12]
- Tuberculoza multidrog-rezistentă (TB MDR) este definită ca o boală cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* care este rezistentă la Izoniazidă (H) și Rifampicină (R), dar cu sensibilitate la fluorochinolone (levofloxacină și moxifloxacină) și medicamente din grupul A (bedaquilină sau linezolid) [11, 13, 14, 15, 16]
- Pre-TB XDR cu rezistență la: Izoniazidă, Rifampicină și o Fluorochinolonă; [17]
- TB XDR- este definită ca fiind rezistentă la cel puțin Izoniazidă și Rifampicină, la oricare dintre Fluorochinolone și la cel puțin un alt medicament din “Grupa A”. [11]

2.3 Mecanism de apariție

Rezistența primară apare atunci când un pacient este infectat de novo cu o tulpină de *Mycobacterium tuberculosis* care este deja rezistentă la medicamentele de prima linie. Aceasta înseamnă că bacilii tuberculoși au evoluat pentru a fi rezistenți la antibioticele utilizate în tratamentul standard, chiar înainte de a începe tratamentul.[16]

Chimioresistența secvențială la medicamente apare cel mai frecvent prin tratamentul fragmentat sau inadecvat din cauza unor factori socio-economici și de administratie. Cu toate acestea sunt situații în care apar chimioresistențe în ciuda aderenței excelente la tratament.[17]

Factori predispozanți în apariția chimioresistenței secundare:

- Implementarea defectuoasă a ghidurilor;
- Pregătirea deficitară a personalului medical;
- Instruirea inadecvată a pacienților;
- Lipsa supravegherii tratamentului;
- Managementul inefficient al reacțiilor adverse la medicația antituberculoasă;
- Statusul socio-economic;
- Lipsa de informare despre TB;
- Aderența scăzută la tratament;
- Efecte adverse;
- Boli asociate: HIV, DZ, subnutriție, malabsorbție, boli psihice;
- Consumul de droguri;[11]

2.4 Metode de diagnostic

Metode Fenotipice

Metodele fenotipice de cultură se bazează pe evaluarea capacității *M. TB* de a crește în medii de cultură care conțin o

concentrație critică de agenți anti-TB (ceea ce indică rezistența) sau, dimpotrivă, incapacitatea sa de a crește în aceleași medii (ceea ce indică susceptibilitatea). Concentrația critică este în general diferită de concentrația minimă inhibitoare (MIC).[18]

Culturi solide

Pentru a efectua testarea fenotipică a sensibilității (DST) a *Mycobacterium tuberculosis*, micobacteriile sunt inițial cultivate într-o varietate de medii de cultură solide sau lichide. Löwenstein-Jensen este printre cele mai frecvent utilizate medii solide de cultură din lume.

Cultura solidă este cunoscută pentru sensibilitatea sa relativ ridicată în identificarea tulpinilor rezistente la medicamente, în special în cazul specimene de calitate corespunzătoare. [19]

Un dezavantaj important al culturii solide este timpul de așteptare lung, care poate varia între 4 și 8 săptămâni pentru obținerea rezultatelor, ceea ce poate întârzia inițierea tratamentului. [20] În plus, cultura solidă necesită condiții stricte de laborator și un control riguros al contaminării, iar manipularea necorespunzătoare poate afecta rezultatele.[21]

Culturi lichide:

Tehnicile de cultură rapidă, tip BACTEC / MBBACT reprezintă un sistem automatizat de cultură lichidă utilizat pentru diagnosticarea tuberculozei, ce folosește medii lichide de tip Middlebrook 7H9/7H12, inclusiv a tuberculozei rezistente la medicamente multiple (TB MDR).

BACTEC 960 monitorizează modificările în absorbția radiației de către mediul de incubație, cauzate de producția de CO₂ de către bacterii în timpul creșterii. Aceste modificări sunt detectate și înregistrate automat, semnalând creșterea bacteriană. [22, 23, 24, 25]

Printre avantajele utilizării sistemului BACTEC 960 se numără timpul de diagnosticare mai scurt, care poate fi de aproximativ 1-2 săptămâni în comparație cu 4-8 săptămâni pentru culturile solide.[26]

Metode Moleculare (Genotipice)

Metodele moleculare (genotipice) detectează mutațiile specifice ale ADN-ului în genomul M. TB, care sunt asociate cu rezistența la anumite medicamente anti-TB. Aceste metode moleculare au avantaje considerabile pentru managementul programatic al TB DR, în special în ceea ce privește viteza, standardizarea testării, capacitatea lor potențială de a procesa un număr mare de probe și cerințele reduse pentru laborator. [27]

Teste moleculare pentru detectarea rezistenței la rifampicină singură sau în combinație cu izoniazida sunt recomandate de OMS din 2008. Aceste teste includ în prezent testul: Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, SUA), teste comerciale de tip probe liniare (LPA), testul MTBDRplus (Hain Lifescience, Nehren, Germania) și kitul de detecție Nipro NTM + MDRTB 2 (Nipro Corporation, Tokyo, Japonia).

Sistemul GeneXpert MTB/RIF utilizează tehnologia PCR în timp real pentru a amplifica ADN-ul specific pentru MTB și a identifica mutațiile în gena *rpoB*, asociate cu rezistența la Rifampicină. Proba de spută este pretrată cu un reactiv care lizează bacteriile și eliberează ADN-ul. Apoi, această probă este introdusă în cartușul GeneXpert, unde are loc amplificarea și detecția ADN-ului specific. [28, 29]

Sensibilitatea și specificitatea testului GeneXpert MTB/RIF sunt indicatori cheie ai fiabilității sale. Studiile au arătat că GeneXpert are o sensibilitate de aproximativ 98% pentru detectarea TB și o specificitate de 99%. Pentru rezistența la rifampicină, sensibilitatea este de aproximativ 95%, iar specificitatea este aproape de 98%. Aceste valori ridicate îl fac un instrument esențial pentru diagnosticarea rapidă și precisă a TB. [30, 31]

Line Probe Assay (LPA) este o metodă moleculară de diagnostic utilizată pentru detectarea rapidă a *Mycobacterium tuberculosis* și a rezistenței la medicamente antituberculoase.

În cazul probelor negative la spută acuratețea este compromisă. Ca urmare, testarea directă a probelor negative la spută nu este recomandată. [27]

LPA funcționează prin extragerea ADN-ului din probele de spută sau alte specimene clinice, urmată de amplificarea regiunilor genice țintă prin PCR. Produsele PCR sunt apoi hibridizate pe membrane care conțin sonde specifice pentru genele asociate cu rezistența la medicamente. Semnalele de hibridizare sunt vizualizate

sub formă de benzi, permițând identificarea rapidă a M TB și a mutațiilor specifice. [30, 32]

LPA vizează mai multe gene asociate cu rezistența la medicamente antituberculoase. Printre acestea se numără genele *rpoB*, *katG*, *inhA* și *gyrA*. Detectarea mutațiilor în aceste gene permite diagnosticarea rapidă a rezistenței la medicamente și ajustarea corespunzătoare a tratamentului. [33, 34]

LPA oferă rezultate rapide, de obicei în 1-2 zile, comparativ cu metodele tradiționale de cultură, care pot dura câteva săptămâni. Un alt avantaj major este capacitatea de a detecta simultan rezistența la multiple medicamente. [35]

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

3. Obiective generale

În cadrul studiului nostru ne-am propus să investigăm impactul Tuberculozei multidrog-rezistente (TB MDR) asupra sănătății mentale și calității vieții, comparativ cu pacienții cu TB DS pentru a obține o perspectivă cât mai transparentă al impactului emoțional pe care această formă gravă de tuberculoză îl exercită asupra pacienților afectați.

Scopul principal al cercetării este reprezentat de identificarea factorilor cu rol semnificativ statistic, evaluând nivelul de depresie, anxietate și stres în rândul pacienților cu TB MDR prin aplicarea chestionarului de autoevaluare DASS-21R, determinarea modului în care TB MDR influențează calitatea vieții prin analiza simptomtologiei respiratorii, limitării activităților zilnice și impactului general al bolii, utilizând chestionarul SGRQ, corelate cu evidente clinice și profilul demografic, pentru a putea elabora modele statistice predictive.

4. Metodologie generală

A fost realizat un studiu retrospectiv asupra a 224 de pacienți, împărțiți în 2 loturi, din regiunea Dobrogea, un lot cu TB DS (149 de pacienți) și cel de-al doilea lot cu TB MDR (75 de pacienți), diagnosticați în perioada 2010-2020.

Datele necesare au fost extrase din foile de observație ale pacienților, registrele de TB MDR și sistemul informatic. Au fost furnizate datele demografice, statusul fumator, numărul de recidive, statusul HIV, intervalul caz nou – diagnostic TB MDR, profilul de chimiorezistență, metoda de diagnostic, schema de tratament, reacții adverse, formele radiologice și investigații paraclinice.

În cadrul studiului, au fost selectați pacienți diagnosticați cu TB DS și TB MDR, conform criteriilor de includere și după obținerea consimțământului informat au fost contactați telefonic pentru a participa la completarea chestionarelor DASS-21 și SGRQ.

Chestionarul DASS-21R (Depression, Anxiety, and Stress Scales - 21 items) este un instrument psihometric scurt, utilizat pentru a evalua simptomele de depresie, anxietate și stres.

Chestionarul SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) este un instrument standardizat utilizat pentru a evalua impactul bolilor respiratorii cronice asupra calității vieții pacienților. A fost dezvoltat pentru a măsura atât simptomele cât și limitările activităților zilnice cauzate de afecțiuni precum bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) și Astm bronic;

SGRQ conține 50 de întrebări grupate în trei domenii principale: simptome, activitate și impact.

Analiza statistică descriptivă a fost utilizată pentru descrierea variabilelor analizate. Pentru variabilele continue au fost calculate valoarea medie, deviația standard, mediana, amplitudinea variației,

valoarea minimă și valoarea maximă. În cazul variabilelor categoriale, acestea au fost prezentate sub formă de număr și procent.

În vederea realizării analizelor de asociere între expunere și rezultat, în cazul variabilelor categoriale am utilizat testul Chi-pătrat. În cazul în care numărul așteptat de valori sub 5 au depășit 20% am utilizat Raportul de probabilitate.

Modelele statistice predictive pe care le-am conturat pentru asocierea scorurilor de depresie la pacienții cu TB MDR și TB DS au fost realizate prin utilizarea unei metode de regresie liniară multiplă, pentru a prezice scorul de depresie al pacienților, permițându-ne să cuantificăm influența fiecărei variabile independente asupra rezultatului final. Această metodă ne-a permis să analizăm influența mai multor variabile independente (Statusul bacteriologic BK, Vârsta și Sexul) asupra unei variabile dependente continue (scorul de depresie, anxietate, stres și de impact).

În prima etapă, am descris variabilele din studiu folosind măsuri statistice adecvate. Pentru variabilele continue, am calculat media, deviația standard, mediana, amplitudinea variației, valoarea minimă și maximă, pentru a obține o perspectivă generală a distribuției datelor.

Pentru variabilele continue, am comparat diferite grupuri utilizând teste parametrice sau neparametrice, în funcție de distribuția datelor. Distribuția a fost evaluată folosind testul Shapiro-Wilk și evaluarea vizuală a histogramelor. În cazul în care datele au fost distribuite normal, am utilizat Testul t pentru eșantioane independente (pentru compararea a două grupuri) sau ANOVA (pentru compararea a

mai mult de două grupuri). Dacă distribuția a deviat semnificativ de la normalitate, am recurs la teste neparametrice (Mann-Whitney U pentru două grupuri și Kruskal-Wallis H pentru mai multe grupuri).

În ceea ce privește variabilele categoriale, am prezentat rezultatele sub formă de număr și procent. Pentru a identifica relațiile dintre variabilele categoriale și scorurile de depresie, am utilizat testul Chi-pătrat.

Analizele au fost realizate în IBM SPSS Statistics Ed. 28, iar graficele în același program sau în Microsoft Office Excel.[36]

5. Rezultate

Lotul de studiu a cuprins un număr de 224 de pacienți cu tuberculoză. Dintre aceștia, 66.5% au fost incluși în lotul celor cu TB chimiosensibilă (TB DS), iar pacienții cu TB multidrog-rezistentă (TB MDR) au reprezentat 33.5% din totalul lotului (Tabel 1)

Tabel 1 Distribuția pacienților în funcție de chimiosensibilitate

Status bacteriologic BK		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	TB DS	149	66.5	66.5	66.5
	TB MDR	75	33.5	33.5	100.0
	Total	224	100.0	100.0	

În ceea ce privește scorul pentru depresie, valoarea medie a fost de aproximativ două ori mai mică în cazul pacienților TB DS, fiind de $11,83 \pm 5,13$ comparativ cu $23,87 \pm 6,18$ pentru pacienții TB MDR.(2)

Tabel 2 Analiza descriptivă scor depresie

Status bacteriologic BK	N	Deviația		Amplitudinea		Minimum	Maximum
		Media	Standard	Mediana	Variației		
TB DS	149	11.83	5.130	12.00	30	0	30
TB MDR	75	23.87	6.180	24.00	32	6	38
Total	224	15.86	7.911	14.00	38	0	38

Testul Chi-pătrat aplicat pentru testarea asocierii dintre tipul de TB identificat și categoria depresie a indicat faptul că există o asociere semnificativă statistic ($p < 0,001$), pacienții din lotul TB MDR prezentând într-o proporție mai mare categorii de depresie mai grave. (tabel 3)

Tabel 3 Testul Chi-pătrat asociere depresie – status bacteriologic BK

	Value	df	Semnificație Statistică (p) (2-cozi)
Chi-pătrat	119.345 ^a	4	<0.001
Raport de verosimilitate	142.512	4	<0.001
Număr Cazuri Valide	224		

a. 0 celule (0.0%) au valori așteptate mai mici de 5. Numărul minim de valori așteptate este 7.70.

În ceea ce privește componenta de anxietate, în cazul pacienților din lotul TB MDR a existat un scor mediu de aproape două ori mai mare $20,37 \pm 7,96$ comparativ cu scorul de anxietate pentru pacienții din lotul TB DS de $12,85 \pm 5,29$. (4)

Tabel 4 Analiza descriptivă a scorului de anxietate

Status bacteriologic BK	N	Media	Deviația Standard	Mediana	Amplitudinea Variației	Minimum	Maximum
TB DS	149	12.85	5.292	12.00	24	2	26
TB MDR	75	20.37	7.964	22.00	28	8	36
Total	224	15.37	7.233	14.00	34	2	36

Diferențele observate sunt semnificative statistic, p calculat cu ajutorul testului Chi-pătrat având o valoare mai mică de 0,001.(tabel 5)

Tabel 5 Testul Chi-pătrat pentru testarea asocierii dintre categorii anxietate și status bacteriologic BK

	Value	df	Semnificație Statistică (p) (2-cozi)
Chi-pătrat	63.751 ^a	4	<0.001
Raport de verosimilitate	68.752	4	<0.001
Testul Mantel- Haenszel	43.905	1	<0.001
Număr Cazuri Valide	224		

a. 0 celule (0.0%) au valori așteptate mai mici de 5. Numărul minim de valori așteptate este 6.70.

În ceea ce privește componenta scor Stres, pacienții din lotul TB MDR au prezentat o valoare medie de peste două ori mai mare ($26,21 \pm 7,03$) comparativ cu pacienții din lotul TB DS ($12,81 \pm 4,86$). (6)

Tabel 6 Analiză statistică descriptivă scor Stres

Status bacteriologic	N	Media	Deviația Standard	Mediana	Amplitudinea Variației	Minimum	Maximum
BK							
TB DS	149	12.81	4.860	12.00	26	2	28
TB MDR	75	26.21	7.033	26.00	28	14	42
Total	224	17.29	8.503	16.00	40	2	42

Diferențele observate sunt semnificative statistic, $p < 0,001$. (tabelul 7)

Tabel 7 Testul Chi-pătrat asociere status bacteriologic BK – Categorie Stres

	Value	df	Semnificație Statistică (p) (2-cozi)
Chi-pătrat	138.407 ^a	4	<0.001
Raport de verosimilitate	163.409	4	<0.001
Testul Mantel- Haenszel	134.570	1	<0.001
Număr Cazuri Valide	224		

a. 0 celule (0.0%) au valori așteptate mai mici de 5. Numărul minim de valori așteptate este 5.02.

Compararea scorurilor simptomelor (SGRQ) între pacienții cu TB DS și TB MDR relevă diferențe semnificative. Pacienții cu TB MDR au o medie semnificativ mai mare a scorului simptomelor ($64.59 \pm 9,45$) comparativ cu cei cu TB DS ($42.08 \pm 9,23$).

Mediana scorurilor simptomelor confirmă, de asemenea, această observație, cu mediane de 42.05 pentru grupul TB DS și 64.44 pentru grupul TB MDR. (tabel 8)

Tabel 8 Analiză statistică descriptivă SGRQ – Scor Simptome

Status bacteriologic BK	N	Media	Deviația Standard	Mediana	Amplitudinea Variației	Minimum	Maximum
TB DS	14 9	42.086 3	9.22807	42.0528	48.47	23.70	72.17
TB MDR	75 5	64.591	9.45486	64.4377	43.98	40.91	84.89
Total	22 4	49.621 5	14.1240 9	46.7698	61.19	23.70	84.89

Testul t are un rezultat semnificativ statistic ($p < 0,001$), diferența medie fiind de 22,5 puncte, cu un Interval de Încredere (CI) 95% cuprins între 19,9 și 24,1 puncte.(tabel 9)

Tabel 9 Testul t – comparare Scor Simptome - SGRQ în funcție de statusul bacteriologic BK

		SGRQ - Scor simptome	
		Varianțe omogene	Varianțe neomogene
Testul Levene	F	0.603	
pentru omogenitatea varianțelor	P	0.438	

Testul t pentru egalitatea mediilor	T		-17.084	-16.947
	Df		222	145.279
	Semnificație statistică (p)	1 coadă	<0.001	<0.001
		2 cozi	0.000	0.000
	Diferența medie		-22.50524	-22.50524
	Eroare standard a diferenței		1.31730	1.32795
	Interval 95% a diferenței	Încredere Limita Inferioară	-25.10124	-25.12983
		Limita Superioară	-19.90923	-19.88064

Scorul de activitate se încadrează în aceeași notă, cu valori mai mari în cazul pacienților din lotul TB MDR. Astfel, aceștia au avut un scor mediu de $70,26 \pm 23,79$ în timp ce, pentru pacienții TB DS valoarea medie a fost de $41,52 \pm 18,03$ puncte. (tabel 10)

Tabel 10 Analiza statistică descriptivă SGRQ – Scor activitate

Status bacteriologi c BK	N	Media	Deviația Standard a	Median	Amplitudine a Variației	Minimu m	Maximu m
TB DS	14 9	41.523 3	18.0266 6	37.1516	74.41	6.21	80.62
TB MDR	75 3	70.263 8	23.7995 8	80.4069	76.63	18.12	94.75
Total	22 4	51.146 0	24.2572 6	43.9749	88.54	6.21	94.75

Rezultatul testului Mann-Whitney U este semnificativ statistic ($p < 0,001$), diferențele observate între cele două grupuri fiind astfel

semnificative statistic, cu valori mai mici ale scorului de activitate pentru pacienții TB DS.(tabel 11)

Tabel 11 Testul Mann-Whitney U – SGRQ – Scor Activitate

SGRQ - Scor activitate	
Mann-Whitney U	2073.500
Wilcoxon W	13248.500
Z	-7.684
p (2-cozi)	<0.001

a. Variabila Grupare: Status bacteriologic BK

În cazul scorului de impact, am observat faptul că valorile medii sunt relativ apropiate, pacienții TB DS având o medie de $33,09 \pm 15,88$ iar pacienții TB MDR având o valoare medie a scorului de impact de $39,14 \pm 17,61$. În ambele cazuri se constată o variabilitate crescută a scorului obținut, aspect ce rezultă din valoarea relativ mare a deviației standard.(tabel 12)

Tabel 12 Analiza statistică descriptivă SGRQ – Scor Impact

Status bacteriologic BK	N	Media	Deviația Standard	Median a	Amplitudine a Variației	Minimu m	Maximu m
TB DS	149	33.0950	15.88072	37.6712	95.13	1.98	97.11

TB MDR	75	39.141	17.6096	42.2939	80.74	10.09	90.83
	5		0				
Total	22	35.119	16.6870	38.1056	95.13	1.98	97.11
	4	5	9				

Astfel, se constată faptul că diferențele dintre cele două loturi din punct de vedere a scorului de impact este diferit semnificativ statistic, cu valori ale scorului mai mari pentru pacienții cu forme TB MDR.(tabel 13)

Tabel 13 Testul Mann-Whitney U SGRQ – Scor Impact

	SGRQ - Scor Impact
Mann-Whitney U	4214.500
Wilcoxon W	15389.500
Z	-3.000
p (2-cozi)	0.003

a. Variabila Grupare: Status bacteriologic BK

Analizând rolul independent al fiecărei variabile incluse în modelul statistic, am constatat faptul că doar o parte dintre aceștia prezic, în mod independent, scorul de depresie. Astfel, pe baza datelor din tabelul 14, am constatat faptul că Statusul bacteriologic BK , Vârsta, Sexul și numărul de recidive până la confirmarea diagnosticului TB MDR/TB XDR sunt factori cu rol semnificativ statistic în predicție. Coeficienții de regresie și erorile standard se regăsesc în tabel.

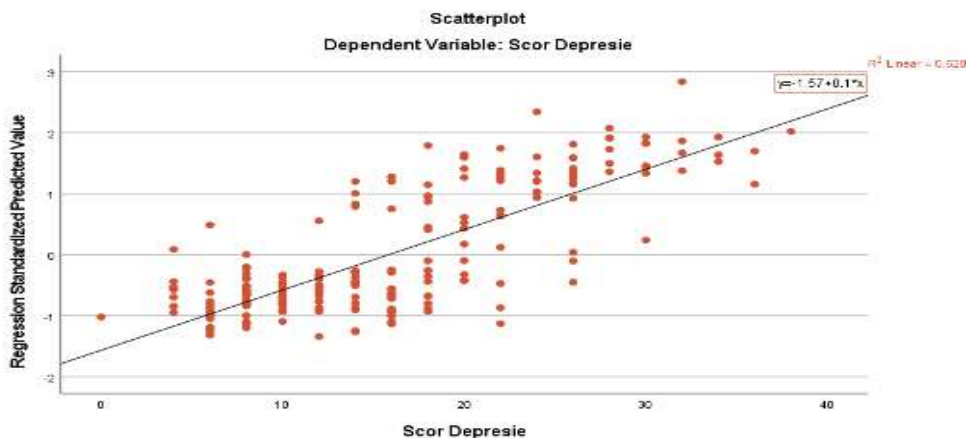


Figura 1 Scatterplot Varianța scorului de depresie explicată de modelul regresiei liniare multiple

Tabel 14 Coeficienți regresie – scor depresie

Model	Coeficienți Nestandardizați		Coeficienți Standardizați		t	P	95% Interval de încredere pentru B	
	B	Eroare standard	Beta				Limita Inferioară	Limita Superioară
1(Constant)	2.193	2.274			0.96 4	0.336	-2.289	6.675
Status bacteriologic BK	8.491	1.546	0.503		5.49 3	<0.00 1	5.444	11.538
Vârsta	0.129	0.027	0.213		4.71 1	<0.00 1	0.075	0.183
Mediul proveniență	-0.416	0.699	-0.026		- 0.59 5	0.552	-1.793	0.961
Sexul	1.845	0.760	0.106		2.42 7	0.016	0.346	3.344

Status Social	0.303	0.214	0.063	1.418	0.158	-0.118	0.725
Număr de recidive până la confirmarea diagnosticului TB MDR/TB XDR	2.142	0.575	0.192	3.727	<0.001	1.009	3.275
Forma Radiologică	-0.303	0.274	-0.048	-1.105	0.271	-0.843	0.237
Durata tratamentului (luni)	0.164	0.126	0.109	1.297	0.196	-0.085	0.413

Analizând rolul independent al fiecărei variabile incluse în modelul statistic, am constatat faptul că doar o parte dintre aceștia prezic, în mod independent, scorul de anxietate. Astfel, pe baza datelor din tabelul 15 am constatat faptul că Statusul bacteriologic BK , Vârsta și numărul de recidive până la confirmarea diagnosticului TB MDR/TB XDR sunt factori cu rol semnificativ statistic în predicție. Coeficienții de regresie și erorile standard se regăsesc în tabel.

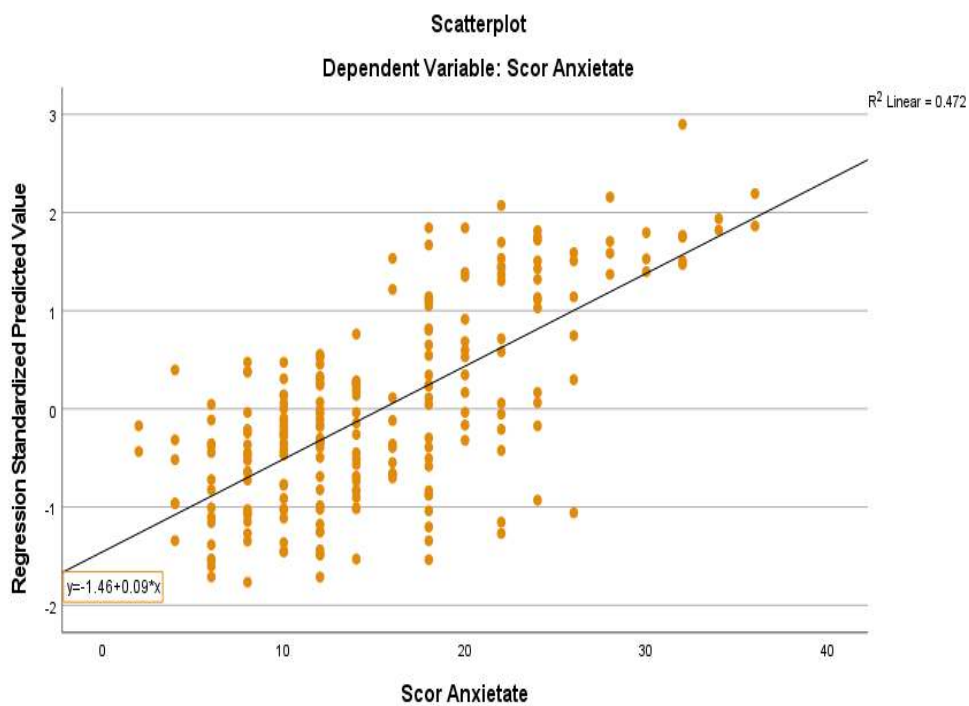


Figura 2 Scatterplot Varianța scorului de anxietate explicată de modelul regresiei liniare multiple

Tabel 15 Coeficienți regresie – scor anxietate

Model	Coeficienți Nestandardiz ați		Coeficienți Standardiz ați		95% Interval de încredere pentru B		
	B	Eroare standar	Beta	t	p	Limita Inferioa ră	Limita Superioa ră
		d					
1 (Constant)	-	2.447		-	0.503	-6.465	3.182
	1.64			0.67			
	1			1			

Status bacteriologic BK	5.93 2	1.663	0.385	3.56 6	<0.001	2.653	9.211
Vârsta	0.23 5	0.029	0.426	7.98 8	<0.001	0.177	0.293
Mediul de proveniență	0.91 6	0.752	0.063	1.21 8	0.224	-0.566	2.398
Sexul	0.91 2	0.818	0.057	1.11 5	0.266	-0.701	2.525
Status Social	0.01 7	0.230	0.004	0.07 4	0.941	-0.437	0.471
Număr de recidive până la confirmarea diagnosticului TB MDR/TB XDR	1.41 0	0.618	0.138	2.28 0	0.024	0.191	2.630
Forma Radiologică	- 0.13 1	0.295	-0.023	- 0.44 5	0.657	-0.713	0.450
Durata tratamentului (luni)	0.01 5	0.136	0.011	0.11 3	0.910	-0.253	0.284

a. Variabila dependentă: Scor Anxietate

Analizând rolul independent al fiecărei variabile incluse în modelul statistic, am constatat faptul că doar o parte dintre aceștia prezic, în mod independent, scorul de stres. Astfel, pe baza datelor din tabelul (16) am constatat faptul că Statusul bacteriologic BK, Vârsta și Sexul sunt factori cu rol semnificativ statistic în predicție. Coeficienții de regresie și erorile standard se regăsesc în tabel.

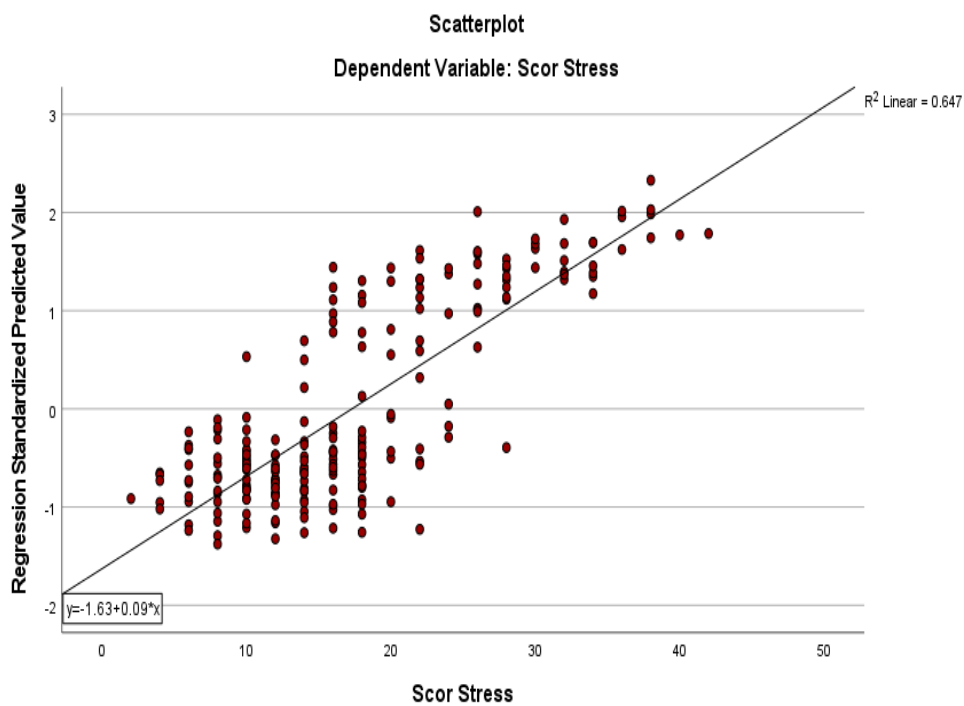


Figura 3 Scatterplot Varianța scorului de stress explicată de modelul regresiei liniare multiple

Tabel 16 Coeficienți regresie – scor stres

Model	Coeficienți Nestandardizați		Coeficienți Standardizați	95% Interval de încredere pentru B			
	B	Eroare standar d	Beta	t	p	Limita Inferioară ă	Limita Superioară ă
1 (Constant)	0.717	2.353		0.30	0.761	-3.922	5.356

Status bacteriologic BK	11.503	1.600	0.634	7.190	<0.001	8.349	14.656
Vârsta	0.159	0.028	0.246	5.631	<0.001	0.103	0.215
Mediul de proveniență	-0.289	0.723	-0.017	-0.400	0.690	-1.714	1.136
Sexul	2.776	0.787	0.148	3.528	<0.001	1.225	4.327
Status Social	0.205	0.221	0.040	0.925	0.356	-0.232	0.641
Număr de recidive până la confirmarea diagnosticului TB MDR/TB XDR	1.133	0.595	0.094	1.905	0.058	-0.039	2.306
Forma Radiologică	-0.185	0.284	-0.027	-0.653	0.514	-0.744	0.374
Durata tratamentului (luni)	0.090	0.131	0.056	0.686	0.493	-0.168	0.348

a. Variabila dependentă: Scor Stress

Analizând rolul independent al fiecărei variabile incluse în modelul statistic, am constatat faptul că doar o parte dintre aceștia prezic, în mod independent, scorul de simptome. Astfel, pe baza datelor am constatat faptul că Statusul bacteriologic BK, este singurul factor cu rol semnificativ statistic în predicție. Coeficienții de regresie și erorile standard se regăsesc în tabel.(tabel 17)

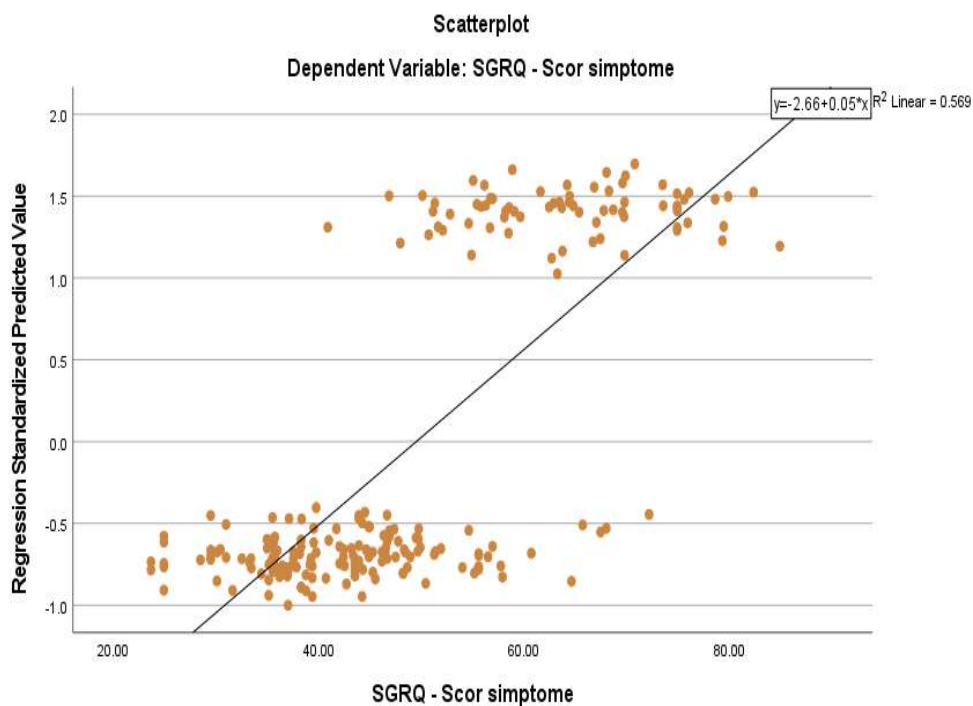


Figura 4 Scatterplot Varianța SGRQ – Scor simptome explicată de modelul regresiei liniare multiple

Tabel 17 Coeficienți regresie – SGRQ Scor simptome

Model	Coeficienți Nestandardizați		Coeficienți Standardizați		95% Interval de încredere pentru B		
	B	Eroare standar d	Beta	t	Limita Inferioară	Limita Superioară	p
1 (Constant)	42.27	4.276		9.88	33.845	50.702	<0.00
	4			7			1

Status bacteriologic BK	22.89 8	2.907	0.768	7.87 7	<0.001	17.168	28.628
Vârsta	0.039	0.051	0.036	0.75 6	0.451	-0.062	0.140
Mediul de proveniență	- 1.876	1.314	-0.067	- 1.42 8	0.155	-4.465	0.714
Sexul	- 0.700	1.430	-0.023	- 0.49 0	0.625	-3.519	2.118
Status Social	0.345	0.402	0.041	0.85 7	0.392	-0.448	1.138
Număr de recidive până la confirmarea diagnosticului TB MDR/TB XDR	- 1.153	1.081	-0.058	- 1.06 6	0.287	-3.283	0.978
Forma Radiologică	0.280	0.515	0.025	0.54 4	0.587	-0.736	1.296
Durata tratamentului (luni)	0.008	0.238	0.003	0.03 4	0.973	-0.461	0.477

a. Variabila dependentă: SGRQ - Scor simptome

Analizând rolul independent al fiecărei variabile incluse în modelul statistic, am constatat faptul că doar o parte dintre aceștia prezic, în mod independent, scorul de activitate. Astfel, pe baza datelor din tabelul (18) am constatat faptul că Statusul bacteriologic BK și Vârsta sunt factori cu rol

semnificativ statistic în predicție. Coeficienții de regresie și erorile standard se regăsesc în tabel.

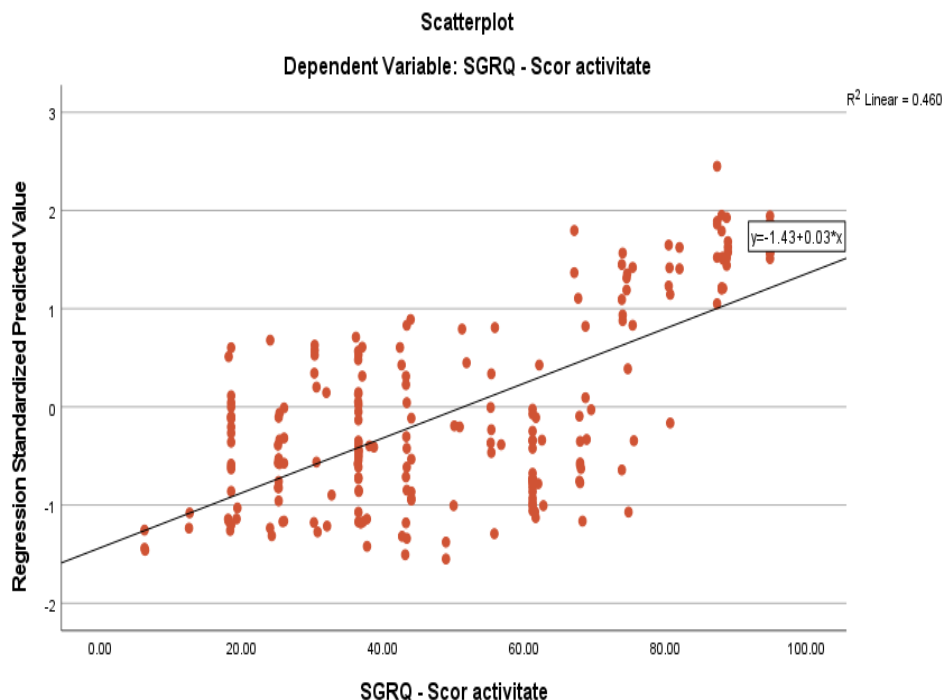


Figura 5 Scatterplot Varianța SGRQ – Scor activitate explicată de modelul regresiei liniare multiple

Tabel 18 Coeficienți regresie – SGRQ Scor activitate

Model	Coeficienți Nestandardizați		Eroare standar	Coeficienți Standardizați		95% Interval de încredere pentru B	
	B	d		Beta	t	Limita Inferioară	Limita Superioară
1 (Constant)	9.688	8.273			1.17 1	0.243	-6.620 25.996

Status bacteriologic BK	26.57 0	5.624	0.515	4.72 4	<0.001	15.484	37.657
Vârsta	0.638	0.099	0.346	6.41 9	<0.001	0.442	0.834
Mediul de proveniență	- 0.391	2.542	-0.008	- 0.15 4	0.878	-5.402	4.620
Sexul	0.839	2.766	0.016	0.30 3	0.762	-4.614	6.292
Status Social	- 0.036	0.778	-0.002	- 0.04 6	0.964	-1.570	1.499
Număr de recidive până la confirmarea diagnosticul ui TB MDR/TB XDR	1.765	2.091	0.052	0.84 4	0.400	-2.357	5.887
Forma Radiologică	- 0.539	0.997	-0.028	- 0.54 0	0.589	-2.505	1.427
Durata tratamentului (luni)	0.008	0.460	0.002	0.01 7	0.986	-0.899	0.915

a. Variabila dependentă: SGRQ - Scor activitate

6. Discuții

Studiul lui Sharma et al. (2013) a investigat sănătatea mentală a pacienților cu TB MDR și DS și a concluzionat că pacienții cu TB MDR aveau scoruri mai mari pe scala de tulburări de anxietate și depresie, conform evaluării DASS 21 R, similare cu valorile observate în studiul nostru.[37]

Studiul lui Pachi et al. (2013) [38] a observat că pacienții cu TB MDR au avut scoruri de depresie semnificativ mai mari, explicabilă prin factorii de stres suplimentari, cum ar fi durata lungă a tratamentului și incertitudinea prognosticului.

Pacienții cu TB MDR au avut un scor mediu de anxietate de $20,37 \pm 7,96$, aproape dublu față de pacienții cu TB DS, care au înregistrat un scor mediu de $12,85 \pm 5,29$. Această diferență reflectă stresul și incertitudinea asociate cu gestionarea acestei forme mai severe și dificil de tratat a bolii.

Studiul lui Dhingra și colab. (2017) [39] a identificat scoruri de anxietate mai mari la pacienții cu TB MDR și a subliniat că anxietatea este adesea exacerbată de durata lungă a tratamentului și de teama de eșec terapeutic.

În grupul pacienților cu TB DS, peste două treimi prezintă niveluri normale de stres, ceea ce indică o capacitate mai bună de gestionare a bolii și un impact psihologic mai redus. Aproximativ un sfert dintre acești pacienți au prezentat un nivel scăzut de stres, ceea ce sugerează o afectare minimă a stării emoționale în acest grup. Lipsa aproape completă a cazurilor severe și extreme de severe în acest grup subliniază stabilitatea emoțională relativă a pacienților cu TB DS.

Studiul lui Doherty și colab. (2013) [40] a subliniat faptul că pacienții cu TB MDR sunt supuși unui nivel ridicat de stres, comparativ cu formele chimiosensibile.

Pacienții cu TB MDR au prezentat un scor mediu al simptomelor de $64,59 \pm 9,45$, semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu TB DS, care au avut un scor mediu de $42,08 \pm 9,23$, sugerând că pacienții cu TB MDR resimt o severitate mult mai mare a simptomatologiei respiratorii, ceea ce poate fi legat de complexitatea tratamentului și de răspunsul mai slab la terapie.

Studiul lui Baral și colab. (2016) [41] a identificat, de asemenea, scoruri mai mari ale simptomelor la pacienții cu TB MDR comparativ cu cei cu TB DS, demonstrând gravitatea crescută a simptomelor respiratorii în acest grup.

7. Concluzii

1. Statusul bacteriologic BK este cel mai fidel factor predictiv cu rol semnificativ statistic în creșterea scorurilor de depresie, anxietate și stres, precum și ale scorurilor de simptome, activitate și impact;

2. Valoarea medie a scorului de depresie a fost de aproximativ două ori mai mare pentru pacienții cu TB MDR comparativ cu cei cu TB DS. În rândul pacienților cu TB DS, 30% au prezentat depresie ușoară sau moderată, iar aproximativ 5% au fost clasificați cu depresie severă sau extrem de severă. În cazul pacienților cu TB MDR, distribuția depresiei a fost astfel: 29,3% au avut depresie moderată, 37,3% depresie severă și 32% depresie extrem de severă;

3. Majoritatea pacienților cu TB MDR (60.0%) prezintă niveluri de anxietate extrem de severă, comparativ cu doar 11.4% dintre pacienții cu TB DS;

4. Valoarea medie a scorului de stres este de 2 ori mai mare pentru pacienții TB MDR, în cazul pacienților cu TB DS, două treimi aveau valori normale ale stresului și 25% aveau un nivel crescut de stres, comparativ cu pacienții TB MDR, unde predomină categoriile de stres: Sever (37,3%), Moderat (24%) și Extrem de sever (20%);

5. Pacienții cu TB MDR au o medie semnificativ mai mare a scorului simptomelor, sugerând o severitate crescută a simptomatologiei respiratorii, comparativ cu pacienții din lotul TB DS.

8. Originalitatea tezei

Consideram că teza de doctorat a realizat obiectivele de cercetare științifică stabilite.

În studiul nostru am evidențiat că pacienții diagnosticați cu tuberculoză multidrog-rezistentă (MDR-TB) dezvoltă nivele

semnificativ mai ridicate de anxietate și depresie comparativ cu cei care suferă de formele chimio-sensibile de TB.

Această observație se bazează pe scorurile ridicate obținute în evaluările psihologice pe scala DASS 21R, care indică o povară psihologică mai mare în rândul pacienților cu MDR-TB. Diferența poate fi explicată prin durata mai lungă a tratamentului, complexitatea acestuia, stigmatizarea asociată cu boala și incertitudinea prognosticului, toate contribuind la stresul psihologic intens resimțit de acești pacienți.

Statusul bacteriologic BK, Vârsta și Sexul au fost identificați ca factori cheie în dezvoltarea unor niveluri semnificativ mai accentuate de anxietate, depresie și stres, asociate cu un impact masiv asupra calității vieții și al activităților, evaluate prin chestionarul SGRQ, în rândul pacienților cu TB MDR comparativ cu lotul TB DS.

Astfel, Statusul bacteriologic BK s-a dovedit a fi un predictor semnificativ în toate categoriile, ceea ce demonstrează influența majoră a acestui factor asupra sănătății mentale și fizice a pacienților, asociat cu o probabilitate mai mare de dezvoltare a simptomelor de depresie, anxietate și stres, având un impact negativ asupra simptomatologiei și calității vieții, în conformitate cu literatura de specialitate.

Pentru prima parte, am consultat 130 de referințe bibliografice, analizând: istoria infecției cu M TB, epidemiologia, definiția, mecanismele de apariție a chimio-rezistenței, diagnosticul, tratamentul și efectele adverse.

Contribuția proprie a constat în alcătuirea criteriilor de includere a pacienților, culegerea informațiilor, analiza statistică, elaborarea de concluzii cu semnificație statistică și compararea lor cu literatura de specialitate.

Printre limitările întâmpinate se numără: lipsa sau veridicitatea unor date, accesul dificil la informațiile cu caracter medical, factorul uman (incapacitatea sau refuzul de participare) și numărul relativ mic de pacienți.

Plan de acțiune

Pentru a adresa această problemă la nivel național, propunem un plan de acțiune care să implice o rețea colaborativă între diverse entități și specialiști din domeniul sănătății. Planul de acțiune se va axa pe

reducerea depresiei și a anxietății în rândul pacienților cu TB MDR, printr-o abordare integrată și personalizată.

Bibliografie

1. D. H. G. Shapiro et al. (2004). "Evolution of Mycobacterium tuberculosis." *Journal of Clinical Microbiology*, 42(12), 5826-5830.
2. R. A. K. Rees et al. (2016). "Ancient DNA analysis reveals that Mycobacterium tuberculosis was present in human populations 3 million years ago." *Nature*, 538, 223-227.
3. G. L. Clark et al. (2003). "Paleopathological evidence of tuberculosis in Neolithic populations of the eastern Mediterranean." *American Journal of Physical Anthropology*, 122(1), 64-77.
4. H. G. Houghton et al. (2012). "Ancient Egyptian Tuberculosis: Evidence from the 3rd Millennium BCE." *International Journal of Osteoarchaeology*, 22(4), 321-329.
6. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) Fact Sheet, WHO
https://web.archive.org/web/20131025074305/http://www.who.int/tb/challenges/mdr/MDR_TB_FactSheet.pdf
7. Institute of Medicine (US). Facing the Reality of Drug-Resistant Tuberculosis in India: Challenges and Potential Solutions: Summary of a Joint Workshop by the Institute of Medicine, the Indian National Science Academy, and the Indian Council of Medical Research. Washington (DC): National Academies Press (US); 2012. 3, The Global Burden of Drug-Resistant TB. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100388/>
(<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05749-2>)

8. World Health Organization. (2013). *Global tuberculosis report 2013*. World Health Organization. Retrieved from https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr13_main.pdf
9. Munteanu I, Cioran N, van Hest R, Abubakar I, Story A, Chiotan D, de Vries G, Mahler B. Tuberculosis Surveillance in Romania Among Vulnerable Risk Groups Between 2015 and 2017. *Ther Clin Risk Manag*. 2022 Apr 20;18:439-446. doi: 10.2147/TCRM.S347748. PMID: 35478731; PMCID: PMC9035834.
10. Ahuja, S. D., Ashkin, D., Avendano, M., Boulware, D., & Ravigliione, M. C. (2014). Multidrug-resistant tuberculosis: Epidemiology, diagnosis, and management. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(8), 563-572.
28. Global tuberculosis report 2016 World Health Organization (WHO) <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>
11. Ministerul Sănătății al României. (2023). Ghid de diagnosticare și tratament al tuberculozei rezistente la medicamente. SRP. <https://srp.ro/ghiduri/GHID%20MDR%202023.pdf>
12. World Health Organization (WHO). (2021). "WHO Announces Updated Definitions of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis". <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>
13. Jang JG, Chung JH. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2020 Oct;37(4):277-285. doi: 10.12701/yujm.2020.00626. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32883054; PMCID: PMC7606956.

14. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019 – 2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2020). Tuberculosis: Diagnosis and Management. London: NICE.
16. Romanian Ministry of Health. (2017). Ghid național pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei. București: Ministerul Sănătății.
<https://marius-nasta.ro/wpcontent/uploads/2023/04/Ghid%20metodologic%20TB.pdf>
17. Wade MM, Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Front Biosci. 2004 Jan 1;9:975-94. doi: 10.2741/1289. PMID: 14766424. 32. Somasundaram, S., Ram, A., & Sankaranarayanan, L. (2014). "Isoniazid and Rifampicin as Therapeutic Regimen in the Current Era: A Review". *Journal of Tuberculosis Research*, 2, 40–51.
18. Yusoof KA, García JI, Schami A, Garcia-Vilanova A, Kelley HV, Wang SH, Rendon A, Restrepo BI, Yotebieng M, Torrelles JB. Tuberculosis Phenotypic and Genotypic Drug Susceptibility Testing and Immunodiagnosics: A Review. Front Immunol. 2022 Jul 7;13:870768. doi: 10.3389/fimmu.2022.870768. PMID: 35874762; PMCID: PMC9301132.
19. Lawson L, Emenyonu N, Abdurrahman ST, Lawson JO, Uzoewulu GN, Sogaolu OM, Ebisike JN, Parry CM, Yassin MA, Cuevas LE. Comparison of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility using solid

and liquid culture in Nigeria. BMC Res Notes. 2013 May 30;6:215. doi: 10.1186/1756-0500-6-215. PMID: 23721428; PMCID: PMC3691748.

20. Singh S, Dey B, Sachdeva KS, Kabra SK, Chopra KK, Chaudhary VK, Sharma P, Katoch VM. Challenges in tuberculosis diagnosis and management: recommendations of the expert panel. J Lab Physicians. 2015 Jan-Jun;7(1):1-3. doi: 10.4103/0974-2727.154778. PMID: 25949051; PMCID: PMC4411802.

21. Muntean, M., et al. (2021). "Evaluating the efficiency of solid culture methods in Romanian laboratories." Romanian Journal of Infectious Diseases, 15(2), 44-50.

22. World Health Organization (WHO). (2022). Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

23. Zhao P, Yu Q, Chen L, Zhang M. Evaluation of a liquid culture system in the detection of mycobacteria at an antituberculosis institution in China; A retrospective study. J Int Med Res. 2016 Oct;44(5):1055-1060. doi: 10.1177/0300060516655243. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27688689; PMCID: PMC5536555.

24. Rabaan AA, Mutair AA, Albayat H, Alotaibi J, Sulaiman T, Aljeldah M, Shammari BRA, Alfaraj AH, Al Fares MA, Alwarthan S, Binjomah AZ, Alzahrani MS, Alhani HM, Almogbel MS, Abuzaid AA, Alqurainees G, Al Ibrahim F, Alhaddad AH, Alfaresi M, Al-Baghli N, Alhumaid S. Tools to Alleviate the Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. Molecules. 2022 Oct 17;27(20):6985. doi: 10.3390/molecules27206985. PMID: 36296578; PMCID: PMC9606950.

25. Matthew K. O'Shea, Gavin C. K. W. Koh, Melinda Munang, Grace Smith, Arpan Banerjee, Martin Dedicoat, Time-to-Detection in Culture Predicts Risk of Mycobacterium tuberculosis Transmission: A Cohort Study, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 59, Issue 2, 15 July 2014, Pages 177–185, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu244>
26. . Franco-Duarte R, Černáková L, Kadam S, Kaushik KS, Salehi B, Bevilacqua A, Corbo MR, Antolak H, Dybka-Ściepień K, Leszczewicz M, Relison Tintino S, Alexandrino de Souza VC, Sharifi-Rad J, Coutinho HDM, Martins N, Rodrigues CF. Advances in Chemical and Biological Methods to Identify Microorganisms-From Past to Present. *Microorganisms*. 2019 May 13;7(5):130. doi: 10.3390/microorganisms7050130. PMID: 31086084; PMCID: PMC6560418.
27. . Mukherjee S, Perveen S, Negi A, Sharma R. Evolution of tuberculosis diagnostics: From molecular strategies to nanodiagnostics. *Tuberculosis (Edinb)*. 2023 May;140:102340. doi: 10.1016/j.tube.2023.102340. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37031646; PMCID: PMC10072981.
28. Boehme CC, Nabeta P, Hilleman D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH, Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010 Sep 9;363(11):1005-15. doi: 10.1056/NEJMoa0907847. Epub 2010 Sep 1. PMID: 20825313; PMCID: PMC2947799.
29. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, Piatek A, Alexander H, Marais BJ, Cuevas LE, McHugh TD, Zijenah L, Kapata N, Abubakar I, McNerney R,

Hoelscher M, Memish ZA, Migliori GB, Kim P, Maeurer M, Schito M, Zumla A. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr;13(4):349-61. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70008-2. Epub 2013 Mar 24. PMID: 23531388; PMCID: PMC4844338.

30. Marlowe, E. M., Bergh, D. H., & Sires, J. M. (2013). Evaluation of the Xpert MTB/RIF Assay for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* from Respiratory Specimens in a Tuberculosis Prevalent Setting. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 75(3), 307-312.

31. Jacobson, K. R., Theron, D., Victor, T. C., Streicher, E. M., Warren, R. M., & Murray, M. B. (2013). Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS One*, 8(2), e83015.

32. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 21;2014(1):CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 07;6:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub4. PMID: 24448973; PMCID: PMC4470349.

33. Brossier, F., Veziris, N., & Jarlier, V. (2006). Performance of MTBDRplus for detecting high/low levels of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex from sputum samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(6), 2034-2038.

34. Schön, T., Miotto, P., Köser, C. U., Viveiros, M., Böttger, E. C., & Cambau, E. (2017). *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance testing:

challenges, recent developments and perspectives. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(3), 154-160.

35. Barnard, M., Albert, H., Coetzee, G., O'Brien, R., & Bosman, M. E. (2008). Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(7), 787-792.

36. Field A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*: SAGE Publications; 2013.)

37. Thomas BE, Shanmugam P, Malaisamy M, Ovung S, Suresh C, Subbaraman R, Adinarayanan S, Nagarajan K. Psycho-Socio-Economic Issues Challenging Multidrug Resistant Tuberculosis Patients: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0147397.

(doi: 10.1371/journal.pone.0147397. PMID: 26807933; PMCID: PMC4726571)

38. Pachi A, Bratis D, Moussas G, Tselebis A. Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat*. 2013;2013:489865. doi: 10.1155/2013/489865. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23691305; PMCID: PMC3649695.

39. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-

2. Erratum in: Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):e38. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32647-8. PMID: 28919117; PMCID: PMC5605509.

40. Skinner D, Claassens M. Why test for tuberculosis? A qualitative study from South Africa. Public Health Action. 2016 Dec 21;6(4):212-216. doi: 10.5588/pha.16.0049. PMID: 28123955; PMCID: PMC5176042.

41. Nicholson TJ, Hoddinott G, Seddon JA, Claassens MM, van der Zalm MM, Lopez E, Bock P, Caldwell J, Da Costa D, de Vaal C, Dunbar R, Du Preez K, Hesselning AC, Joseph K, Kriel E, Loveday M, Marx FM, Meehan SA, Purchase S, Naidoo K, Naidoo L, Solomon-Da Costa F, Sloom R, Osman M. A systematic review of risk factors for mortality among tuberculosis patients in South Africa. Syst Rev. 2023 Feb 23;12(1):23. doi: 10.1186/s13643-023-02175-8. PMID: 36814335; PMCID: PMC9946877.

ANEXE

Tabel 1 Distribuția pacienților în funcție de chimiosensibilitate

Tabel 2 Analiza descriptivă scor depresie

Tabel 3 Testul Chi-pătrat asociere depresie – status bacteriologic BK

Tabel 4 Analiza descriptivă a scorului de anxietate

Tabel 5 Testul Chi-pătrat pentru testarea asocierii dintre categorii anxietate și status bacteriologic BK

Tabel 6 Analiză statistică descriptivă scor Stres

Tabel 7 Testul Chi-pătrat asociere status bacteriologic BK – Categorie Stres

Tabel 8 Analiză statistică descriptivă SGRQ – Scor Simptome

Tabel 9 Testul t – comparare Scor Simptome - SGRQ în funcție de statusul bacteriologic BK

Tabel 10 Analiza statistică descriptivă SGRQ – Scor activitate

Tabel 11 Testul Mann-Whitney U – SGRQ – Scor Activitate

Tabel 12 Analiza statistică descriptivă SGRQ – Scor Impact

Tabel 13 Testul Mann-Whitney U SGRQ – Scor Impact

Tabel 14 Coeficienți regresie – scor depresie

Tabel 15 Coeficienți regresie – scor anxietate

Tabel 16 Coeficienți regresie – scor stres

Tabel 17 Coeficienți regresie – SGRQ Scor simptome

Tabel 18 Coeficienți regresie – SGRQ Scor activitate

Figuri

Figura 1 Scatterplot Varianța scorului de depresie explicată de modelul regresiei liniare multiple

Figura 2 Scatterplot Varianța scorului de anxietate explicată de modelul regresiei liniare multiple

Figura 3 Scatterplot Varianța scorului de stress explicată de modelul regresiei liniare multiple

Figura 4 Scatterplot Varianța SGRQ – Scor simptome explicată de modelul regresiei liniare multiple

Figura 5 Scatterplot Varianța SGRQ – Scor activitate explicată de modelul regresiei liniare multiple

Listă de publicații

1. "Prevalence of Depression and Anxiety in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Analysis With DASS-21R" **Popoiag Ciprian-Constantin**, Gache Alexandra-Cristiana, Iosif Alexandru-Cătălin and Rugină Sorin. ARS Medica Tomitana, BDI, vol.30, no.1, 2024, pp.1-5. <https://doi.org/10.2478/arasm-2024-0001>
2. "Fitness for Work in the Long Journey of Tuberculosis Infection to Chronic Posttuberculosis Disease Case Report and Literature Review", Arghir Ioan Anton, **Popoiag Ciprian Constantin**, Arghir Ana Adina, Ion Ileana, Tofolean Doina Ecaterina, Cambrea Simona Claudia, Fildan Ariadna Petronela, Trenchea Mihaela and Oțelea Marina Ruxandra. Romanian Journal of Occupational Medicine, vol.74, no.1, 2023, pp.16 22. BDI <https://doi.org/10.2478/rjom-2023-0003>
3. "The Long-Term Impact on Patients with MDR-TB Using the Saint George's Respiratory Questionnaire", **Popoiag Ciprian-Constantin**, Gache Alexandra-Cristiana, Iosif Alexandru-Catalin, Gache Teodor-Nicolae and Rugina Sorin. ARS Medica Tomitana, vol.30, no.1, 2024, pp.24-28. BDI <https://doi.org/10.2478/arasm-2024-0005>