

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.03.2021. godine, broj 9700/13-SB, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Učestalost i molekularna karakterizacija karbapenemaza-produkujućih vanbolničkih izolata enterobakterija u Beogradu“

kandidata dr Snežane Brkić, zaposlene u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku „Konzilijum“ u Beogradu. Mentor je prof. dr Ivana Ćirković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. prof. dr Slobodanka Đukić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. prof. dr Goran Stevanović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. prof. dr Nataša Maksimović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
4. prof. dr Dragana Božić, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet
5. doc. dr Deana Medić, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Snežane Brkić napisana je na ukupno 98 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela, osam grafikona i 27 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, spisak skraćenica korišćenih u tekstu, biografiju kandidata, izjave o autorstvu, istovetnosti štampane sa elektronskom verzijom, te izjavu o korišćenju doktorske disertacije.

U **uvodu** su opisane karakteristike enterobakterija, vrste infekcija koje izazivaju, kao i njihova terapija. Navedeni su i opisani do sada poznati mehanizmi rezistencije enterobakterija na beta-laktamske antibiotike, sa detaljnim osvrtom na rezistenciju na karbapeneme posredovanu klinički najznačajnijim tipovima karbapenemaza (KPC, NDM, VIM, IMP i OXA-48). Detaljno su opisani mehanizmi rezistencije na kolistin posredovani hromozomskim genima, kao i genima na plazmidu. Detaljno su obrađeni aspekti savremene laboratorijske detekcije karbapenemaza fenotipskim metodama (skrining i potvrdni testovi) i molekularnim metodama, kao i laboratorijsko utvrđivanje osetljivosti na kolistin. Navedene su i opisane metode genotipizacije koje se primenjuju kod karbapenemaza-produkujućih enterobakterija (CPE), uključujući i najsavremenije molekularne metode sekvenciranja celog genoma (WGS). Posebno poglavlje posvećeno je epidemiologiji CPE, sa osvrtom na do sada poznate podatke o CPE u vanbolničkoj populaciji.

Ciljevi rada su jasno definisani i uključuju: (1) određivanje učestalosti CPE u reprezentativnom uzorku vanbolničkih izolata enterobakterija, (2) utvrđivanje tipova karbapenemaza kod vanbolničkih CPE, njihove klonalne distribucije i povezanosti, (3) ispitivanje osetljivosti vanbolničkih izolata na kolistin i određivanje mehanizama stečene rezistencije kod kolistin-rezistentnih izolata, te (4) procenu potrebe za ciljanom mikrobiološkom detekcijom i praćenjem CPE u vanbolničkoj populaciji u Beogradu.

U poglavlju **materijal i metode** za ovu studiju preseka opisani su kriterijumi za uključivanje vanbolničkih izolata enterobakterija iz Zavoda za laboratorijsku dijagnostiku „Konzilijum“ i Gradskog zavoda za javno zdravlje u Beogradu, u istraživanje koje je rađeno na Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Opisana je metodologija ispitivanja osetljivosti enterobakterija na antibiotike disk difuzionom metodom, u automatizovanom sistemu i bujon mikrodilucionom metodom. Detaljno su opisane molekularne metode detekcije karbapenemaza i genotipizacije CPE. Opisana je detekcija mehanizama rezistencije na kolistin, i to analiza lipida A MALDI-TOF masenom spektrometrijom i WGS sa bioinformatičkom analizom. Opisan je postupak procene potrebe za ciljanom mikrobiološkom detekcijom i praćenjem vanbolničkih CPE u Beogradu. Opisan je adekvatan metod za statističku obradu rezultata.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 191 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Univerzitetska biblioteka „Svetozar Marković” u Beogradu je korišćenjem programa *iThenticate* izvršila proveru originalnosti doktorske disertacije i utvrdila da vrednost za *Similarity index* iznosi 7%. Ovaj stepen podudarnosti je posledica korišćenja opštih pojmova i termina u mikrobiologiji i molekularnoj biologiji, opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja koji su proistekli iz njene disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18). Na osnovu navedenog može se zaključiti da je priložena doktorska disertacija kandidata dr Snežane Brkić originalno naučno delo.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Skrining na produkciju karbapenemaza bio je pozitivan kod 179 vanbolničkih izolata sledećih vrsta enterobakterija: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae/asburiae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp. i *Serratia marcescens*. Ovim vrstama pripadalo je 42.508 (95,13%) izolata od ukupno analiziranih 44.686 izolata.

Geni za karbapenemaze su dokazani kod 144/179 izolata enterobakterija sa pozitivnim skriningom na karbapenemaze. Nije nađena statistički značajna razlika u detekciji karbapenemaza skriningom ili PCR metodom. Utvrđena učestalost CPE u vanbolničkoj populaciji na teritoriji Beograda je 0,34% (95% CI 0,3-0,4%). Najčešće vrste CPE bile su *K. pneumoniae* (79%) i *E. cloacae/asburiae* (14%). Utvrđena je statistički značajno veća učestalost produkcije karbapenemaza kod *K. pneumoniae* u odnosu na sve ostale vrste enterobakterija ($p < 0,001$). Najčešća karbapenemaza bila je OXA-48-like (64,6%), slede NDM (20,8%), KPC (6,9%) i VIM (2,1%). IMP karbapenemaza nije nađena kod ispitivanih izolata enterobakterija. Gen *bla*_{OXA-48-like} je detektovan sa statistički značajno većom učestalošću u odnosu na sve ostale gene za produkciju karbapenemaza ($p < 0,001$). Kod 5,6% izolata CPE dokazana su po dva različita gena: *bla*_{OXA-48-like} i *bla*_{NDM} kod *K. pneumoniae*, dok su prvi put u

ovom istraživanju u našoj zemlji potvrđeni izolati *E. cloacae/asburiae* i *E. coli* sa $bla_{OXA-48-like}$ i bla_{NDM} , kao i izolati *K. pneumoniae* sa $bla_{OXA-48-like}$ i bla_{KPC} odnosno bla_{KPC} i bla_{NDM} genima.

Genotipizacija ERIC-PCR metodom pokazala je klonalnu povezanost između izolata *K. pneumoniae*, kao i između izolata *E. cloacae/asburiae*. Kod *K. pneumoniae*, 89,8% izolata pokazalo je gensku srodnost i svrstano je u 17 klastera. Najzastupljeniji su bili klasteri 7 i 11 (po 12,5%). U klasteru 7 grupisani su svi izolati sa bla_{KPC} genom. Za osam klastera (2, 6, 11, 13, 14, 17, 18, 22) pokazana je statistički značajna povezanost sa $bla_{OXA-48-like}$ genom ($p < 0,05$). Od šest klastera *E. cloacae/asburiae*, najveću učestalost imali su klasteri 5 (29,4%) i 6 (35,3%), za koje je pokazana statistički značajna udruženost sa bla_{NDM} genom ($p < 0,05$). Dodatno, klaster 6 je pokazao povezanost sa bla_{NDM} i $bla_{OXA-48-like}$ genima ($p < 0,05$).

Za sve izolate osetljivost na antibiotike testirana je disk difuzionom metodom za 19 antibiotika iz pet različitih kategorija: beta-laktami, fluorohinoloni, aminoglikozidi, kombinacija trimetoprima i sulfonamida i hloramfenikol. Svi izolati bili su multirezistentni, odnosno pokazali su rezistenciju na bar jedan antibiotik iz tri ili više različitih kategorija. Rezistencija na karbapeneme ertapenem i meropenem se statistički značajno češće javljala kod izolata sa dokazanim genima za karbapenemaze u odnosu na izolate kod kojih nisu dokazani geni ($p < 0,001$), dok je za imipenem kod izolata sa dokazanim genima za karbapenemaze uočena statistički značajno veća učestalost detekcije I fenotipa osetljivosti ($p < 0,05$). Ispitivanje osetljivosti na kolistin bujon mikrodilucionom metodom pokazalo je prisustvo rezistencije kod 23,4% CPE, isključivo kod izolata *K. pneumoniae*.

MALDI-TOF MS analiza lipida A pokazala je dodatni pik (1971 m/z) u masenom spektru koji odgovara modifikaciji posredovanoj mutacijama hromozomskog *pmr*HFIJKLM operona, što dovodi do smanjene osetljivosti na kolistin. WGS analizom je kao dominantni mehanizam rezistencije na kolistin (94,1%) utvrđena supstitucija $MgrB^{C28S}$ na hromozomskom *mgrB* genu, prvi put opisana u ovoj studiji. Kod 5,9% izolata nađena je mutacija koja dovodi do prevremenog stop kodona, i to $MgrB^{K3*}$. Geni *mcr* 1-5, kao markeri rezistencije na kolistin posredovane plazmidom, nisu nađeni.

In silico MLST analiza je, osim jednog izolata koji pripada ST437 i CG258, 94% kolistin-rezistentnih vanbolničkih CPE svrstala u visoko rizični klon ST101 i CG101. Filogenetska analiza sa genomima 195 izolata iz NCBI baze koji pripadaju ST101, pokazala je da studijski

vanbolnički izolati pripadaju istom klasteru kao i bolnički izolati iz Srbije, Slovenije, Turske i Grčke. Svi karbapenemaza-produkujući ST101 izolati imali su *bla*_{OXA-48} gen. Kao nosilac *bla*_{OXA-48} gena utvrđen je novi, hibridni plazmid pSRB_OXA-48, prvi put detektovan kod izolata iz ove studije. BLAST analiza je pokazala da je nastao rekombinacijom IncFIA-IncR pKp_Goe_641-1 (CP018737.1) sa IncL/M pKp_Goe_641-2 (CP018736.1) plazmidom. Pored *bla*_{OXA-48} gena, pSRB_OXA-48 nosilac je i drugih gena rezistencije (*bla*_{CTX-M-15}, *tet(D)*, *aac(6')-Ib-cr*, *bla*_{OXA-1}, *catB3-like*, *aac(3')-IIa* i *dfrA14*), koji su odgovorni za multirezistentni fenotip ispitivanih izolata.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanja o antimikrobnoj rezistenciji u vanbolničkoj populaciji nisu brojna, i pojavila su se u poslednjih desetak godina. Sistematski pregled studija o CRE u vanbolničkoj sredini Kelly i sar. pokazao je učestalost u širokom rasponu od 0-29,5% (57). Utvrđena učestalost CPE u vanbolničkoj populaciji na teritoriji Beograda je 0,34%. Ona ne odstupa značajno od rezultata u sličnim evropskim istraživanjima: u Belgiji, gde iznosi 0,6% ($p=0,055$) i u Španiji gde je 0,36% ($p=0,707$) (58,83). U odnosu na jedinu studiju rađenu u Srbiji Trudić i sar., u kojoj je prisustvo karbapenemaza utvrđeno kod 45% multirezistentnih bolničkih izolata *K. pneumoniae* i *E. coli* (61), pokazana je statistički značajno manja učestalost CPE u vanbolničkoj nego u bolničkoj populaciji ($p<0,001$).

Geni za karbapenemaze dokazani su kod pet različitih vrsta enterobakterija, najčešće kod *K. pneumoniae*, što je u skladu sa podacima na globalnom nivou (52). Na drugom mestu po učestalosti je *E. cloacae/asburiae*, koji je posle *K. pneumoniae* najčešće izolovana CPE u mnogim delovima sveta (90), a podaci iz ove studije su prvi podaci o *E. cloacae/asburiae* u našoj zemlji. Gen *bla*_{OXA-48-like} utvrđen je sa statistički značajno većom učestalošću u odnosu na sve ostale gene ($p<0,001$), kod 64,6% CPE. U drugim istraživanjima vanbolničkih karbapenemaza, *bla*_{OXA-48-like} je takođe najčešće detektovana (58,83,101). Gen *bla*_{NDM} je bio drugi po učestalosti (20,8%) i detektovan je kod svih vrsta CPE, što je očekivano, uzimajući u obzir da su brojne studije pokazale da je Srbija endemsko područje za NDM karbapenemaze (24,54,58). Učestalost *bla*_{KPC} bila je 6,9%, a *bla*_{VIM} gena 2,1%. Iako velika evropska studija bolničkih izolata (EuSCAPE) nije utvrdila OXA-48-like karbapenemaze kod bolničkih izolata iz Srbije (bila je prisutna samo NDM) (53), u istraživanju Trudić i sar., *bla*_{OXA-48-like} gen bio je drugi po učestalosti kod bolničkih izolata (iza *bla*_{NDM}), dok su Novović i sar. kod kolistin-rezistentnih, karbapenemaza-produkujućih *K. pneumoniae* iz Srbije detektovali *bla*_{OXA-48} gen

kod 85% izolata (63). Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da je Srbija potencijalno endemsko područje, osim za NDM, i za OXA-48 karbapenemaze, i da je vanbolnička populacija potencijalni rezervoar *bla*_{OXA-48-like} gena.

ERIC-PCR genotipizacijom 79 (89,8%) izolata *K. pneumoniae* bilo je genski srodno i raspoređeno u 17 klastera. U klasteru 7 grupisani su svi izolati sa *bla*_{KPC} genom, za koje je karakteristična izražena klonalna povezanost, odnosno širenje u vidu manjih ili većih, uglavnom bolničkih epidemija (52,114,124-126). Izolati *K. pneumoniae* sa *bla*_{OXA-48-like} genom pokazali su heterogenost (20 klastera), što je očekivano zbog izuzetnog potencijala širenja *bla*_{OXA-48-like} gena (26,27,100,103). Međutim, klonalna povezanost i klonalna distribucija jasno se uočavaju i među *bla*_{OXA-48-like} pozitivnim izolatima. U klasteru 11 bilo je 11 (16,4%) klonalno povezanih izolata, dok je još 10 klastera imalo tri ili više klonalno povezanih izolata. U istraživanjima drugih autora došlo se do sličnih rezultata, i to u bolnici u Španiji, gde su Branas i sar. utvrdili klonalnu povezanost *bla*_{OXA-48-like} pozitivnih izolata *K. pneumoniae* (131), kao i u Portugaliji, gde se među četiri klona sa *bla*_{OXA-48-like} genom, izdvajao klon C sa šest od 10 izolata (132). U belgijskoj studiji, koja je pored bolničkih obuhvatila i ambulantne pacijente, pokazana je poliklonalna distribucija, ali i postojanje klastera sa klonalno povezanim sojevima, što je ukazivalo na epidemijsko širenje (58). ERIC-PCR tipizacija je kod *E. cloacae/asburiae* utvrdila šest klastera, od čega je većina izolata (82,3%) svrstana u tri klona. Postojala je statistički značajna udruženost *bla*_{NDM} sa klasterima 5 i 6 ($p < 0,05$), kao i klastera 6 sa dva gena za karbapenemaze, *bla*_{NDM} i *bla*_{OXA-48-like} ($p < 0,05$). Rezultati ove studije, prve u Srbiji koja je obuhvatila karbapenem-rezistentne izolate *E. cloacae/asburiae*, pokazali su klonalnu povezanost i distribuciju među vanbolničkim izolatima ove bakterije (137), što je u skladu sa istraživanjem Peirano i sar. o lokalnoj diseminaciji klonova sa specifičnim genetskim karakteristikama (134).

Osetljivost na antibiotike karbapenemaza-produkujućih vanbolničkih izolata enterobakterija, pokazala je MDR fenotip kod svih izolata. Rezistencija na peniciline, peniciline sa inhibitorima beta-laktamaza, cefalosporine i fluorohinolone je bila veća od 99%, dok je više od 95% izolata pokazalo rezistenciju na trimetoprim-sulfametoksazol i aztreonam. Rezistenciju na ertapenem pokazalo je 100% CPE izolata, na meropenem 93,8% i na imipenem 71,5% izolata. Rezistencija na kolistin, jednog od najvažnijih antibiotika za terapiju infekcija uzrokovanih CPE, utvrđena je kod 23,4% (95% CI 16,6-31,3%) izolata, isključivo kod *K. pneumoniae*. Trudić i sar. su kod bolničkih CRE rezistenciju na kolistin utvrdili kod 5,1% izolata (61), dok je u najnovijoj studiji bolničkih infekcija u Beogradu 26% izolata

K. pneumoniae bilo rezistentno na kolistin (150). Trend povećanja učestalosti kolistin-rezistentnih CPE je poslednjih nekoliko godina potvrđen u brojnim istraživanjima u drugim zemljama, kao što su Turska, Grčka, Brazil i Hrvatska (152-154, 160).

MALDI-TOF MS analiza lipida A utvrdila je promene u masenom spektru koje odgovaraju mutacijama na hromozomu (*pmr*HFIJKLM operon), sa posledičnom rezistencijom na kolistin. Tačni mehanizmi rezistencije ispitivani su WGS analizom. Kod svih ispitanih kolistin-rezistentnih studijskih izolata utvrđene su mutacije u PhoP/PhoQ regulatornom sistemu hromozomskog *mgrB* gena, i to po tipu polimorfizma pojedinačnih nukleotida (SNPs). Najčešća (94,1%) je bila supstitucija Cys→Ser na poziciji 28 (MgrB^{C28S}), prvi put detektovana kod izolata iz ove studije. Lipa i sar. su pokazali da je supstitucija cisteina na poziciji 28 jedna od ključnih mutacija koja dovodi do rezistencije na kolistin (170).

Molekularna epidemiologija vanbolničkih kolistin-rezistentnih izolata *K. pneumoniae* rađena je *in silico* MLST analizom, na osnovu podataka dobijenih WGS. Detektovana su dva klona, ST437 kod 6%, i ST101 kod 94% izolata. Poređenje studijskih izolata sa 195 genoma *K. pneumoniae* koji pripadaju ST101 iz NCBI baze, pokazalo je grupisanje u isti klaster sa izolatima iz Srbije, Slovenije, Turske i Grčke. Ludden i sar. su takođe utvrdili grupisanje izolata iz Srbije i Slovenije u jedinstveni klaster (181). I druga istraživanja su pokazala da je ST101, pre svega sa OXA-48 enzimom, dominantan u Mediteranskim zemljama, i da je zbog velikog potencijala širenja došlo do njegove ekspanzije i u drugim regionima Evrope, Severne Afrike i Bliskog Istoka (26,27,38,182). Posebno zabrinjava činjenica da je ST101 povezan sa visokim rizikom od smrtnosti, većim za 11% u odnosu na „*non*-ST101“ izolate (182,183).

Svi karbapenemaza-produkujući ST101 vanbolnički studijski izolati imali su OXA-48 karbapenemazu, što je pokazano i u studiji Novović i sar. za ST101 bolničke izolate iz Srbije (63). Za izraženu diseminaciju *bla*_{OXA-48} kod enterobakterija odgovoran je IncL/M-like konjugativni plazmid, koji ima izuzetnu sposobnost transmisije (185,188). David i sar. su u svom istraživanju dokazali plazmid kod 37 različitih STs, kao i klonalnu diseminaciju visoko rizičnih klonova ST11, ST15, ST101 i ST258/512 širom Evrope (185). Kod pripadnika ST437 u ovom istraživanju dokazan je IncL/M-like tip plazmida, međutim, kod ST101 studijskih izolata nije nađen nijedan replikon. WGS analizom reprezentativnog ST101 izolata (No. 1707139) detektovan je novi plazmid, od 83.654 bp, prvi put opisan u ovom istraživanju, nazvan pSRB_OXA-48. Ovaj hibridni plazmid je nastao rekombinacijom IncFIA-IncR pKp_Goe_641-1 (CP018737.1), sa kojim pokazuje 99,7% sličnosti, i na kome se nalaze geni

rezistencije za različite klase antibiotika, i fragmenta IncL/M tipa plazmida pKp_Goe_641-2 (CP018736.1), koji je nosilac *bla*_{OXA-48} gena.

Sa aspekta kontrole širenja CPE, izuzetno je važna identifikacija CPE nosilaca, posebno u područjima koja su endemska za karbapenemaze, kao što je Srbija (79). Većina istraživanja je pokazala da aktivni skrining pacijenata na prijemu u bolnicu značajno doprinosi kontroli širenja CPE, i da je ekonomski opravdan ukoliko je učestalost CPE 0,3% ili veća (79,80,190), što je rezultat dobijen u ovom istraživanju (0,34%). Za vanbolničku populaciju, preporučuje se procena rizika od širenja CPE u određenoj vanbolničkoj sredini, bazirana na učestalosti CPE u datoj populaciji, karakteristikama pacijenata, nivoa zdravstvene zaštite, stopi potrošnje karbapenema (80,190). U našoj zemlji postoji visoka učestalost CPE, posebno u bolnicama koje su nalaze u blizini ustanova primarne zdravstvene zaštite na teritoriji Beograda (53), pokazana je i diseminacija CPE između različitih zdravstvenih ustanova (56). Takođe, u našoj zemlji postoji visoka stopa potrošnje antibiotika, posebno karbapenema (81). Sve navedeno jasno ukazuje na važnost ciljane mikrobiološke detekcije i praćenja CPE u vanbolničkoj populaciji na teritoriji Beograda. U cilju laboratorijskog registrovanja i praćenja CPE, prihvatljivim minimumom smatra se utvrđivanje rezistencije na karbapeneme, a kao ključni marker preporučuje se detekcija karbapenemaza (190).

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

- **Brkić S**, Božić D, Stojanović N, Vitorović T, Topalov D, Jovanović M, Stepanović M, Ćirković I. Antimicrobial Susceptibility and Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing *Enterobacter* spp. Community Isolates in Belgrade, Serbia. *Microb Drug Resist.* 2020;26(4):378-384. doi:10.1089/mdr.2019.0224. M22
- **Brkić S**, Božić D, Ćirković I. Polymyxins – Antibacterial Activity, Resistance Mechanisms and Epidemiology of Plasmid Mediated Resistance. *MedPodml.* 2019;70(3):1-6. M53

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Učestalost i molekularna karakterizacija karbapenemaza-produkujućih vanbolničkih izolata enterobakterija u Beogradu“ dr Snežane Brkić, predstavlja prvu studiju u našoj zemlji koja se bavi istraživanjem rezistencije enterobakterija na karbapeneme u vanbolničkoj populaciji u Beogradu. Utvrđena je učestalost karbapenemaza-produkujućih vanbolničkih izolata enterobakterija i okarakterisani su molekularni mehanizmi rezistencije na

karbapeneme i kolistin. Najveći značaj imaju utvrđena dominacija OXA-48 tipa karbapenemaza i klonalna povezanost karbapenemaza-produkujućih vanbolničkih izolata, posebno u okviru visoko rizičnog klona ST101, što ukazuje na potrebu za detekcijom i praćenjem karbapenemaza-produkujućih enterobakterija u vanbolničkoj populaciji u Beogradu, u cilju kontrole širenja antimikrobne rezistencije i sprečavanja pojave epidemija.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Snežane Brkić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.04.2021.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Slobodanka Đukić

Prof. dr Ivana Ćirković

Prof. dr Goran Stevanović

Prof. dr Nataša Maksimović

Prof. dr Dragana Božić

Doc. dr Deana Medić