

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 30.06.2023. godine, broj 14/XV-3/3-VM , imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena uticaja rezistencije na antibiotike i CYP450 polimorfizma na efikasnost eradikacije *Helicobacter pylori* infekcije“

kandidata dr Vladimira Milivojevića, zaposlenog u Klinici gastroenterologiju i hepatologiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Mentor je Prof. dr Miodrag Krstić, komentor je Doc. Dr Branislava Medić Brkić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Lazar Ranin, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ljiljana Bukarica-Gojković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandar Nagorni, profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

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 Vladimira Milivojevića napisana je na ukupno 83 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 tabela, 20 grafikona, četiri slike i jedna figura. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je detaljno prikazan istorijat bakterije *Helicobacter pylori*, mikrobiologija sa posebnim osvrtom na morfologiju i faktore virulence, epidemiologija infekcije u svetu i aktuelni podaci vezani za epidemiološke karakteristike infekcije u Srbiji kao i postojeći i najčešći vidovi transmisije. Dodatno, detaljno je prikazana patogeneza infekcije, od trenutka kolonizacije, interakcije između bakterije i

domaćina, patohistološke promene zahvaćenog tkiva kao i lokalni i sistemski odgovor imunskog sistema domaćina. Celovito je pristupljeno prikazu kliničke slike i to ne samo gastričnih manifestacija (gastritis, ulkusna bolest, gastroezofagealna bolest želuca, karcinom želuca, MALT limfom), već su prikazane i ekstragastrične manifestacije bolesti. Dodatno, prikazane su invazivne i neinvazivne dijagnostičke procedure sa posebnim osvrtom na prednosti i ograničenja svakog pojedinačnog dijagnostičkog testa, njegovu senzitivnost i specifičnost. Kompleksni terapijski protokoli su detaljno obrađeni, uključujući dvojni, trojni, konkomitantnu četverostruku terapiju sa i bez bizmuta uz prikaz razlika u terapiji u prethodno lečenih u odnosu na one kod kojih se eradikaciji pristupa prvi put. Finalno, poseban fokus dat je izazovima u eradikaciji, sa prikazom ne samo tradicionalnih faktora poput komplijanse bolesnika, doze lekova i dužine trajanja terapije već su detaljno izneti novi činioci poput rezistencije na antibiotike, postojanje genskog polimorfizma, ko-egzistencije sa drugim patogenima, postojanje biofilma, kao i posledica njihove međusobne interakcije u uslovima svakodnevne kliničke prakse.

Ciljevi rada su precizno definisani. Oni se sastoje od utvrđivanja učestalosti *Helicobacter pylori* infekcije, uticaju različitih epidemioloških i kliničkih činilaca na učestalost iste, utvrđivanje stope primarne i sekundarne rezistencije na antibiotike i to: klaritromicin i fluorohinolone primenom molekularne tehnike, PCR testa. Dodatno, jedan od ciljeva bio je istom metodom sprovesti detekciju prisustva tačkastih mutacija na pomenute antibiotike. Takođe, kao jedan od ciljeva postavljeno je i utvrđivanje ko-egzistencije gljivice iz roda *Candida* sa *Helicobacter pylori* infekcijom, uz analizu odnosa prisustva *Candidae* sa antibiotskom rezistencijom i patohistološkim promenama. Konačno, cilj je bio i ispitivanje postojanje polimorfizma CYP450 gena i uticaj na stopu eradikacije infekcije.

U poglavlju **material i metode** navedeno je da se radi o prospektivnoj intervencionoj studiji sa vremenom praćenja pacijenata u trajanju od 18 meseci, koja je sprovedena u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije i Odeljenu urgentne gastroenterologije Urgentnog Centra u Beogradu. Detaljno su prikazani uključujući i isključujući kriterijumi u procesu skrininga bolesnika, način postavljanja dijagnoze *Helicobacter pylori* infekcije, procena aktivnosti bolesti, izolacija bakterijske DNK. Detaljno je opisan process identifikacije i utvrđivanje postojanja rezistencije na antibiotike (klaritromicin, fluorohinoloni), postojanje tačkastih mutacija, prisustvo gljivice iz roda *Candida*. Podaci o socio-demografskim, epidemiološkim i kliničkim karakteristikama infekcije i pacijenata, dobijeni su primenom upitnika, dok su biohemijski podaci dobijeni uvidom u standardni panel laboratorijskih podataka koji su deo procedure evaluacije zdravstvenog stanja pacijenata pri ambulantnom pregledu. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i

od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u istraživanje.

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 280 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Procena uticaja rezistencije na antibiotike i CYP450 polimorfizma na efikasnost eradikacije *Helicobacter pylori* infekcije”, utvrđeno podudaranje teksta iznosi 6%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je korišćenja citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove 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).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je prevalenca *H. pylori* infekcije 43.37%, prosečna starost ispitanika u celom uzorku bila je 53.76 ± 14.94 , dok je prosečna starost *H. pylori* pozitivnih bila 50.78 ± 14.94 . Dominantno, kako na nivou celom uzorka, tako i u populaciji *H. pylori* pozitivnih, bile su zastupljenije osobe ženskog pola i to 63.13% u celom uzorku i 60.89% u populaciji *H. pylori* pozitivnih. Među stanovnicima koji su živeli na selu (75 ispitanika, 18.07%), njih 55 (73.3%) je bilo *H. pylori* pozitivno. Uočena je statistički značajna razlika u pogledu oboljevanja od *H. pylori* infekcije u odnosu na mesto stanovanja i to: bolesnici koji su živeli na selu znatno češće oboljevali od ove infekcije. Kada su u pitanju štetne životne navike, pre svega pušenje, u *H. pylori* pozitivnoj grupi, 34 bolesnika (18.89%) su bili pušači. Alkohol je konzumiralo 13 *H. pylori* pozitivnih bolesnika (7.22%). Primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kao hronične terapije, evidentirana je u *H. pylori* pozitivnih bolesnika (8.94%). Nije bilo značajne razlike u štetnim životnim navikama (pušenje, alkohol) kao ni u primeni NSAIL-a u odnosu na *H. pylori* status. Analiziranjem biohemijskih parametara, uočene su značajno niže vrednosti hemoglobina ($p < 0.01$), serumskog gvožđa ($p < 0.01$) i feritina ($p < 0.01$) u *H. pylori* pozitivnih bolesnika u odnosu na *H. pylori* negativne. Istovremeno, notiran je značajno viši nivo C-reaktivnog

proteina, kao markera inflamacije ($p < 0.01$). Univarijabilnom analizom kao nezavisni prediktori razvoja *H. pylori* infekcije pokazali su se hemoglobin (OR 1.06 95% CI 1.02-1.09), serumsko gvožđe (OR 1.16 95% CI 1.01-1.36) i CRP (OR 0.93 95% CI 0.88-0.98). Sa aspekta komorbiditeta, u obe grupe najzastupljenije su bile kardiovaskularne bolesti i diabetes mellitus, ipak, nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti istih među grupama. Bolesnici su na endoskopske preglede najčešće upućivani sa uputnim dijagnozama dispepsije i gastroduodenitisa. Najčešća makroskopska dijagnoza nakon endovideoskopskog pregleda bio je gastroduodenitis (sa većom učestalosti u grupi *H. pylori* pozitivnih bolesnika) i izolovani gastritis, koji je bio najčešće postavljena dijagnoza nevezano od *H. pylori* statusa, dok je najčešća dijagnoza u *H. pylori* negativnoj grupi bio normalan endovideoskopski nalaz kod 70 bolesnika, dok nijedan bolesnik sa *H. pylori* infekcijom nije imao normalan endovideoskopski nalaz. Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti endovideoskopskih dijagnoza zavisno od *H. pylori* statusa ($p < 0.01$), takođe normalan makroskopski nalaz je bio češći u *H. pylori* negativnoj grupi ($p < 0.01$), dok je ulkusna bolest bila značajno češća kod *H. pylori* pozitivnih bolesnika ($p < 0.05$). Patohistološkim pregledom uzetih politopskih biopsija želuca, patohistološki nalaz uočen je kod 41 bolesnika (9,88 %), od toga samo 1 (0,56 %) u grupi *H. pylori* pozitivnih bolesnika, što je bilo statistički značajno ($p < 0,01$). Najčešća patohistološka dijagnoza bila je superficijalni gastritis u obe grupe i u celom uzorku. U grupi *H. pylori* negativnih bolesnika najređa patohistološka dijagnoza bio je atrofični gastritis sa intestinalnom metaplazijom, dok je u grupi *H. pylori* pozitivnih bolesnika najčešće bio normalni nalaz. Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti patohistoloških dijagnoza zavisno od *H. pylori* statusa ($p < 0,01$). Atrofični gastritis bio je značajno češći u grupi bolesnika sa *H. pylori* infekcijom ($p = 0,0156$). Velika većina *H. pylori* pozitivnih bolesnika već je prethodno lečeno od *H. pylori* infekcije (68.89%). Uočena je značajna razlika u ishodu terapije kod bolesnika koji su prethodno dobijali eradikacionu terapiju, značajno češće je ishod lečenja bio pozitivan, ukoliko bolesnici ranije nisu dobijali eradikacionu terapiju ($p = 0,0479$). U svih *H. pylori* pozitivnih bolesnika, molekularnom PCR metodom sprovedeno je ispitivanje na prisustvo rezistencije patogena na klaritromicin i fluorohinolone. Više od polovine bolesnika (100 bolesnika – 55,56%), bilo je rezistentno na klaritromicin, 90 (50 %) bolesnika bilo je rezistentno na fluorohinolone, dok je dualna rezistencija bila prisutna kod 69 bolesnika (38,33%). Stope rezistencije bile su veće kod bolesnika koji su prethodno dobijali eradikacionu terapiju za klaritromicin (76 bolesnika – 61,29%) vs 24 koji ranije nisu lečeni, za fluorohinolone (72 bolesnika – 58,06%) vs 18 koji ranije nisu lečeni, kao i za dualnu rezistenciju (53 bolesnika – 42,74% vs 16 bolesnika). Poredeći stope rezistencije na fluorohinolone među bolesnicima koji prethodno nisu dobijali eradikacionu terapiju (18 bolesnika – 32,14%) i onih kojima je ista prethodno propisivana (72 bolesnika – 58,07%), uočena je značajna razlika u rezistenciji na fluorohinolone među ispitivanim grupama ($p < 0.01$). Istovremeno, u 94 bolesnika ispitivano je postojanje genskog polimorfizma, za CYP450. Rezultati su pokazali da 77 (81,97%) bolesnika su bili homoozigoti, 13 (13,84%) heterozigoti, a 4 (4,25%) bolesnika su bili "poor metabolizer-i", 35 analiziranih bolesnika bili su *H. pylori* negativni, dok je 59 bolesnika bilo *H. pylori* pozitivno. Svi bolesnici koji su bili "poor metabolizer-i" bili su u *H. pylori* pozitivnoj grupi, poredeći sa *H. pylori* negativnom grupom nije uočena značajna razlika u učestalosti "poor metabolizer-a" između ispitivanih grupa ($p = 0,293$). Nije uočena statistički značajna razlika u pogledu postojanja rezistencije na antibiotike (klaritromicin, fluorohinolone) u odnosu na postojanje genskog polimorfizma. Ukupna stopa eradikacije, nezavisno od linije lečenja, iznosila je 86.1%. U grupi tzv. „naive“ bolesnika, stopa eradikacije iznosila je 92%, dok je

„rescue“ terapija, primenom tailored made terapije imala efikasnost od 83.1%. Uočena je statistički značajna razlika u uspehu lečenja poredeći status prethodne eradikacije ($p=0,046$). Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti rezistencije na klaritromicin tj. fluorohinolone u odnosu na stepen patohistoloških promena gastrične sluznice u *H. pylori* pozitivnih bolesnika. U 123 *H. pylori* pozitivne osobe, ispitivana je ko-egzistencija sa gljivicama iz roda *Candida*. Uočeno je prisustvo *Candidae* u 9 bolesnika (8.18%) i to najčešće *C. albicans*, *C. tropicalis* i *C. parapsilosis*. *Candida*-pozitivni su bili značajno starije životne dobi od *Candida*-negativnih bolesnika ($p<0.05$). Takođe, analizirano je postojanje tačkastih mutacija u cilju utvrđivanja karakteristika genotipske i fenotipske rezistencije *H. pylori* na klaritromicin i fluorohinolone. Najveći broj detektovanih izmena kod uzoraka rezistentnih na fluorohinolone javljalo se na poziciji 91 *gyrA* gena sa istovremeno detektovanom više od jedne mutacije. Sa druge strane, kod uzoraka rezistentnih na klaritromicin, većina mešanih genotipova se javljalo sa istovremenom detekcijom divljeg i bar jedne tačkaste mutacije na *rrl* genu. Kod 2,1% ukupne ispitivane populacije uzoraka, detektovana su istovremeno potpuno osetljiv i rezistentan genotip na fluorohinolone, odnosno istovremeno prisustvo barem dva izolata *H. pylori* u uzorku bioptata.

Najčešće propisivani terapijski režimi bili su četvorosturka konkomitantna terapija bazirana na klaritromicinu (uz amoksicilin i metronidazol), jedinstvena kapsula Pylera, trojna-levofloksacin bazirana terapija i dvojna terapija sa amoksicilinom. Zadovoljavajuću i optimalnu efikasnost u prvoj liniji lečenja postigle su četvorosturka terapija bez bizmua (94%) i Pylera® (100%). U drugoj liniji lečenja, tolerabilnu efikasnost ostvarila je isključivo jedinstvena kapsula Pylera® (85.7%). Komplikansa bolesnika bila je zadovoljavajuća u obe terapijske linije uz verifikovan oskudan broj neželjenih efekata (10% u obe linije).

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Prema našim dosadašnjim saznanjima, ovo je prva studija na teritoriji Srbije koja se bavila pitanjem epidemioloških karakteristika *H. pylori* infekcije, socio-demografskih i kliničkih prediktora infekcije ali i terapijskim protokolima i evaluacijom potencijalnih faktora neuspeha terapije. Rastuća stopa prevalencije *H. pylori* infekcije uticala je na to da Svetska Zdravstvena Organizacija stavi ovaj patogen I njegovu eradikaciju na listu globalnih zdravstvenih prioriteta. Velika meta-analiza koja se bavila epidemiološkim karakteristikama infekcije, iznela je podatak da je opšta prevalencija *H. pylori* infekcije gotovo 50%, sa određenim geografskim varijacijama (Zamani i sar. 2018). Istraživanje dr Milivojevića pokazalo je da, u tom smislu, naša zemlja ne zaostaje za globalnim trendom visoke stope prevalencije ovog patogena. Evaluacijom socio-demografskih i kliničkih faktora u razvoju *H. pylori* infekcije, život na selu izdvojio se kao statistički značajan. Potvrđeno je da su lošiji socioekonomski uslovi u detinjstvu važan faktor za nastanak *H. pylori* infekcije (Eusebi i sar. 2014). Oni se tradicionalno vezuju za veću gustinu naseljenosti, lošiji nivo sanitarnih uslova i lične higijene. To je potvrđeno i u ovom istraživanju, gde su osobe koje su živele na selu više oboljevale od *H. pylori* infekcije u odnosu na one koji su živeli u urbanim uslovima. Poznato je da *H. pylori* infekcija neminovno dovodi do razvoja hroničnog gastritisa i tzv. low-grade inflamacije koja je u određenoj meri zaslužna za razvoj ekstragastričnih komplikacija bolesti. U tom

smislu CRP, kao proinflamatorni marker može biti značajan pokazatelj postojanja ove infekcije (Kanbay i sar. 2005). U ovom istraživanju, kao nezavisni prediktori razvoja infekcije izdvojili su se nivo hemoglobina, serumskog gvožđa i CRP-a. Imajući u vidu da je sideropenijska anemija česta komplikacija *H. pylori* infekcije (Goni i sar. 2016), značaj ove studije leži i u tome što je dodatno potvrdila značaj ovih neinvazivnih markera u predikciji postojanja same infekcije, te nudi mogućnost postavljanja sumnje na postojanje iste, u uslovima kada zbog odsustva simptoma, prva misao nije evaluacija *H. pylori* statusa bolesnika. Globalni porast prevalence *H. pylori* infekcije prati i pad u stopi eradikacije. Svedoci smo sve zastupljenije nekritične primene antibiotika. U tom smislu rezistencija na iste se smatra vodećim faktorom i razlogom za neuspeh eradikacione terapije. Osnovni značaj ovog istraživanja jeste primena inovativne molekularne PCR tehnike u cilju preterapijske procene osetljivosti bakterije na tradicionalno propisivane antibiotike. Rezultati su pokazali da tzv. tailored made terapija dovodi do uspeha u 86% bolesnika. Ukoliko postoji senzitivnost na iste, čak i primena četvorostruke konkomitantne terapije bazirane na klaritromicinu (čija je rezistencija >15%, što se nedvosmisleno smatra visokom stopom rezistencije) može dovesti do zadovoljavajućih rezultata (Gisbert i saradnici 2020). Naime, efikasnost prve linije lečenja ovom terapijom iznosila je 94%. Svakako, svaki novi pokušaj eradikacije, doprinosi porastu antibiotske rezistencije i smanjuje efikasnost lečenja (Bujanda i sar. 2021), u tom smislu preterapijska procena antibiotske rezistencije predstavlja pravu evoluciju i promenu paradigme dosadašnjeg lečenja (Malfetheriner i sar. 2022). Istraživanje dr Milivojevića, a koje je sprovedeno u okviru svakodnevne kliničke prakse, ukazuje na visoku i pravovremenu penetrantnost najnovijih svetskih vodiča i smernica. Ogromna korist ovog istraživanja leži u činjenici da ne samo da je pokazano da procena antibiotske rezistencije povećava efikasnost lečenja, smanjuje dužinu trajanja lečenja i povećava komplijansu bolesnika, već ima potencijal da doprinese formiranju obrazaca antibiotske rezistencije i omogućavanju praćenja trenda rezistencije kroz vreme, te uticati na kreiranje novih protokola i u oblasti mikrobiologije i epidemiologije. Složenost mehanizama iza procesa razvoja antibiotske rezistencije još uvek nije dovoljno istražena. Genotipske i fenotipske karakteristike rezistosojeva *H. pylori* doprinose tome da *in vivo* i *in vitro* rezistencija budu često u koliziji (Gisbert 2020, Lauener i sar 2019). Ovo istraživanje pokazalo je da je najveći broj mutacija za klaritromicin rezistenciju na *rrl* genu, dok je za fluorohinolone to *gyrA* gen. Ipak, od velikog značaja je podatak o istovremenom prisustvu više osetljivih i rezistentnih genotipova u okviru istog uzorka, odnosno prisustvo najmanje dva soja *H. pylori*. Ovakvi nalazi doprinose boljem razumevanju neuspešnosti primarne empirijske eradikacije.

Nažalost, iako vodeći, antibiotska rezistencija nije jedini uzrok za neuspeh eradikacije ovog patogena (Duan i sar. 2022). Prema našim saznanjima ovo je prva studija u kojoj je otkrivena prisutnost gljivica

Candida, a vrste *Candidae* identifikovane su qPCR metodom u bolesnika sa već potvrđenom *H. pylori* infekcijom. Postojanje *Candidae* u želudačnoj sluznici i njena povezanost sa ulkusom želuca, već je ranije uočeno (Katzenstein i sar. 1997, Zwolinska i sar 2001). Ipak primena molekularnih metoda u cilju utvrđivanja njenog prisustva predstavlja novi dijagnostički postupak.

Dodatno, ova studija bavila se i ispitivanjem postojanja polimorfizma gena CYP450, zasluženog za farmakokinetiku većine tradicionalno propisivanih inhibitora protonske pumpe (PPI), a u okviru standardne eradikacione terapije. Rezultati su pokazali komplementarnost sa evropskim podacima o tome da su pripadnici bele rase dominantno tzv. “extensive metabolizeri” tj. da imaju genetsku inferiornost u smislu brže eliminacije PPI, te zahtevaju primenu visokih doza ovog leka (Ierardi i sar. 2019).

Benefit istraživanja dr Milivojevića ogleda se ne samo u akademskom doprinosu razumevanja složenih genetskih mehanizama koji leže u pozadini neuspeha eliminacije *H. pylori* bakterije, već i u ogromnom kliničkom značaju, te može koristiti kao osnova za formiranje smernica i biti od značaja lekarima na svim nivoima zdravstvene zaštite u kreiranju individualizovane, tailored made terapije, koja će uz što manje neželjenih efekata, uz visoku komplijansu bolesnika, dovesti do uspešne eradikacije *H. pylori* infekcije uz istovremeno krucijalni doprinos u suzbijanju rasta antibiotske rezistencije.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Bačić A, **Milivojević V**, Petković I, Kekić D, Gajić I, Medić Brkić B, Popadić D, Milosavljević T, Rajilić-Stojanović M. In Search for Reasons behind Helicobacter pylori Eradication Failure-Assessment of the Antibiotics Resistance Rate and Co-Existence of Helicobacter pylori with Candida Species. JFungi (Basel). 2023 Mar 7;9(3):328. M21 IF: 5.724

2. **Milivojevic V**, Babic I, Kekic D, Rankovic I, Sagdati S, Panic N, Sekulic Spasic I, Krstic M, Milosavljevic T, Moreira L, Perez Nyssen O, Mégraud F, O’Morain C, Gisbert J. Current trends in the management of Helicobacter pylori infection in Serbia: preliminary results from the European registry on H. pylori management (Hp-EuReg). Dig Dis. 2022 Dec 20. M22 IF: 3.421

Pregledni rad u časopisu Medicinski podmladak:

1. **Milivojević V**. Problem antibiotske rezistencije kod lečenja Helicobacter pylori infekcije. Medicinski podmladak. 2023, Vol. 74(2). doi: 10.5937/mp74-41665

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “Procena uticaja rezistencije na antibiotike i CYP450 polimorfizma na efikasnost eradikacije *Helicobacter pylori* infekcije” kandidata dr Vladimira Milivojevića kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju kompleksnosti same *Helicobacter pylori* infekcije, polazeći od visoke i rastuće prevalencije, sociodemografskih i kliničkih karakteristika *Helicobacter pylori*-pozitivnih bolesnika uz poseban fokus na zahtevnost procesa eradikacije iste. Svedoci smo visoke (ne)opravdane primene antibiotika i rastuće stope rezistencije na iste. U tom smislu primena molekularnih tehnika, u ovom slučaju real time PCR testa, u cilju procene osetljivosti bakterije na konkretne antibiotike, a pre otpočinjanja eradikacione terapije, predstavlja izuzetan doprinos, ne samo u eradikaciji *Helicobacter pylori* infekcije već i značajan korak u rešavanju globalnog problema antibiotske rezistencije, koji prevazilazi pojedinačne naučne oblasti i grane medicine. Dodatno, osim antibiotske rezistencije, evaluacija postojanja genskog polimorfizma, pre svega CYP450 gena kao najznačajnijeg u farmakokinetici lekova i kao relativno novoprepoznatog činioca u uspešnosti eradikacije, daje mogućnost individualizacije terapije, ne samo u izboru adekvatnih antibiotika, već i u doziranju drugih lekova koji podležu CYP450 metabolizmu. Na kraju, ispitivanje postojanja tzv. tačkastih mutacija genotipa ispitivanih bioptata, pruža bolje razumevanje postojanja pozitivne i negativne korelacije između genotipske i fenotipske rezistencije na antibiotike, dajući na taj način značajan doprinos u evaluaciji problema diskrepance između *in vitro* i *in vivo* antibiotske rezistencije.

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 Vladimira Milivojevića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.06.2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Lazar Ranin

Prof. dr Ljiljana Bukarica-Gojković

Prof. dr Aleksandar Nagorni

Mentor:

Prof. dr Miodrag Krstić

Ko-mentor:

Doc. dr Branislava Medić Brkić
