

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију: Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду на седници одржаној 28.03.2017. године.</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Председник Комисије: Проф. др Владимир Петровић Звање и назив установе у којој је изабран за звање: ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Епидемиологија; Датум избора у звање: 22.04.2015. године. Установа у којој је запослен: Институт за јавно здравље Војводине; Медицински факултет Универзитета Нови Сад, Катедра за епидемиологију.</p> <p>2. Проф. др Весна Шуљагић Звање и назив установе у којој је изабран за звање: Редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске Академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Епидемиологија; Датум избора у звање: 01.10.2015. године. Установа у којој је запослена: Војномедицинска академија, Медицински факултет Војномедицинске Академије Универзитет одбране у Београду, Катедра за епидемиологију.</p> <p>3. Доц. др Деана Медић Звање и назив установе у којој је изабран за звање: доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Микробиологија. Датум избора у звање: 08.07.2014. године. Установа у којој је запослена: Институт за јавно здравље Војводине; Медицински факултету Универзитета у Новом Саду, Катедра за микробиологију.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Јелена, Недељко, Ђекић Малбаша</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 08.09.1979. Осијек, Република Хрватска</p> <p>2. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Медицински факултет Нови Сад, Студије опште медицине, доктор медицине</p>

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2010. године, Докторске академске студије јавног здравља
5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: „Фактори ризика и јавноздравствени значај инфекције крви изазване мултирезистентним бактеријама <i>Acinetobacter spp.</i>“
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл. Докторска дисертација је прегледно написана на 155 страна и садржи све неопходне делове научног рада који су уобличени у осам поглавља: 1. Увод; 2. Циљеви истраживања и хипотезе; 3. Материјал и методе; 4. Резултати; 5. Дискусија; 6. Закључак; 7. Литература; 8. Прилог. Дисертација садржи 47 табела, 13 графикана, 1 прилог, а цитирано је 336 литературних навода.
V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у складу са садржајем истраживања. Увод докторске дисертације је написан јасно и систематизовано и пружа свеобухватан увид у изучавану проблематику. Садржи кратак осврт на микробиолошке карактеристике и значајне особине бактерија рода <i>Acinetobacter</i> , епидемиолошку ситуацију мултирезистентних изолата <i>Acinetobacter spp.</i> (MDRA) у свету и код нас, факторе ризика за настанак болничке инфекције (БИ) крви изазване MDRA и предикторе леталног исхода, као и мере превенције и контроле БИ изазваних овим микроорганизмима. У Уводу је истакнут значај испитиване научне проблематике, као и научна и друштвена оправданост истраживања. Циљеви рада су јасно изложени, прецизно формулисани, омогућавају доношење конкретних закључака и засновани су на досадашњим истраживањима која су спроведена научно признатим методама и принципима закључивања. Циљеви рада обухватају: 1. Установити учешће изолата <i>Acinetobacter spp.</i> у структури хемокултура пацијената хоспитализованих у здравственим установама секундарног и терцијарног нивоа на територији АП Војводине у периоду 2013-2015. година. 2. Установити кретање процента резистенције изолата <i>Acinetobacter spp.</i> на антибиотике у узорцима хемокултура пацијената хоспитализованих у здравственим установама секундарног и терцијарног нивоа на територији АП Војводине у периоду 2013-2015. година. 3. Утврдити код којих пацијената се најчешће јављају инфекције крви изазване мултирезистентним бактеријама <i>Acinetobacter spp.</i> у установама секундарног и терцијарног нивоа на територији АП Војводине. 4. Утврдити факторе ризика за настанак болничке инфекције крви изазване мултирезистентним бактеријама <i>Acinetobacter spp.</i> код пацијената хоспитализованих у здравственим установама секундарног и терцијарног нивоа у АП Војводини. 5. Установити утицај болничке инфекције крви изазване мултирезистентним бактеријама <i>Acinetobacter spp.</i> на дужину трајања хоспитализације и на исход лечења.

У складу са циљевима истраживања, формулисане су научне **хипотезе**:

1. Изолати *Acinetobacter spp.* учествују са преко 10% у структури изолата хемокултура пацијената хоспитализованих у здравственим установама секундарног и терцијарног нивоа на територији АП Војводине у периоду 2013-2015. година.
2. Постоји значајан пораст процента резистенције на антибиотике бактерија *Acinetobacter spp.* у узорцима хемокултура пацијената хоспитализованих у здравственим установама секундарног и терцијарног нивоа на територији АП Војводине током посматраног периода.
3. Изолати мултирезистентних бактерија *Acinetobacter spp.* из хемокултуре се најчешће региструју код пацијената хоспитализованих у јединицама интензивне неге, хематолошким и хируршким одељењима.
4. Пацијенти са претходном хоспитализацијом (уназад 6 месеци од изолације мултирезистентних бактерија *Acinetobacter spp.* из хемокултуре), са претходном операцијом (уназад 30 дана), са имунодефицијенцијом, са вредностима АРАСНЕ II скоро вишим од 11 бодова, са пласираним инвазивним наставцима уназад 14 дана (централни васкуларни катетер, периферни васкуларни катетер, уринарни катетер и ендотрахеални тубус), као и са претходном употребом антибиотика широког спектра (уназад 14 дана) значајно чешће развијају болничку инфекцију крви изазвану мултирезистентним бактеријама *Acinetobacter spp.*
5. Пацијенти са болничком инфекцијом крви изазваном мултирезистентним бактеријама *Acinetobacter spp.* имају значајно дуже трајање хоспитализације и учесталији фатални исход у односу на пацијенте без позитивног изолата мултирезистентних бактерија *Acinetobacter spp.* из хемокултуре.

Материјал и методе су засновани на принципима методологије научно-истраживачког рада у медицини. Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити. Истраживање је одобрено од стране Етичких одбора Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду и Института за јавно здравље Војводине. Истраживање је обухватило неколико фаза:

За анализу учешћа изолата *Acinetobacter spp.* у структури хемокултура пацијената хоспитализованих у здравственим установама секундарног и терцијарног нивоа у АП Војводини и за праћење кретања процента резистентних изолата *Acinetobacter spp.* на посматране антибиотике коришћени су подаци из протокола микробиолошке лабораторије Центра за микробиологију Института за јавно здравље Војводине (Референтна лабораторија за регистровање и праћење резистенције бактеријских сојева на антимикробна средства) у периоду од 01.01.2013. до 31.12.2015. године.

У циљу утврђивања фактора ризика за настанак инфекције крви изазване MDRA спроведена је проспективна кохортна студија у јединицама интензивних нега (одељења са највећом учесталошћу болничке инфекције крви изазване MDRA) у здравственим установама у АП Војводини у којима су регистровани пацијенти са примоиолатима бактерија *Acinetobacter spp.* из хемокултуре (Клинички центар Војводине, Институт за плућне болести Војводине, Опште болнице у Панчеву и Сремској Митровици) у периоду од 01.01.2013. до 31.03.2016. године.

У циљу утврђивања предиктора леталног исхода (14-дневни леталитет) пацијената са инфекцијом крви изазваном MDRA хоспитализованих у јединицама интензивних нега (ЈИИ) спроведена је анамнестичка студија (*nested case-control study*). Пацијенти са инфекцијом крви изазваном MDRA (студијска група кохортне студије) су према леталитету регистрованом у току 14 дана од дана изолације MDRA из хемокултуре били подељени у две групе (леталитет присутан/одсутан).

Поглавље детаљно описује критеријуме за одабир испитаника и начин формирања узорка са јасно дефинисаним критеријумима за укључивање и искључивање из студије.

За потребе испитивања креиран је посебан упитник и база за уношење и обраду података.

У обради података примењене су методе дескриптивне и аналитичке статистике. У циљу дескрипције података, квантитативна обележја представљена су мерама централне тенденције (аритметичка средина) и мерама варијабилитета (стандардна девијација, опсег вредности), док су квалитативна обележја представљена апсолутним и релативним бројевима (процентима).

Компарација вредности нумеричких обележја између две групе је вршена коришћењем Студентовог t-теста, односно непараметријског *Mann-Whitney U*- теста, док је за атрибутивна обележја коришћен хи-квадрат (χ^2 тест), односно *Fisherov* тест вероватноће нулте хипотезе (*Fisher exact* тест), уз приказ добијених вредности статистичке значајности (*p* вредност).

Варијабле које су у униваријантној анализи достигле статистичку значајност ($p < 0,05$) укључене су у мултиваријантне регресионе моделе. Мултиваријантна анализа је укључила примену бинарног логистичког регресионог модела, при чему је у интерпретацији резултата коришћен однос шанси (*Odds ratio*) заједно са 95% интервалом поверења (*Confident interval-CI*).

Обрада података спроведена је применом програма *Microsoft Word for Windows 2007*, *Microsoft Excel 2007* и *Power Point 2007*. Статистичка обрада података вршена је помоћу *SPSS-17.0* програмског статистичког пакета (*SPSS Inc, Chicago, IL, USA*). Статистички значајним су се сматрале вредности нивоа значајности $p < 0,05$.

Коришћени материјал и методе у испитивању омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку.

Резултати испитивања су прегледно и стручно приказани (табеларно и графички), те јасно приказују претходно текстуално објашњене елементе. Они произилазе из примењене методе, уз коришћење савремених статистичких метода. Резултати су приказани на начин примерен природи података и подељени су у више целина, ради боље разумљивости.

Дискусија је свеобухватна и јасно написана. Кандидат критички и аргументовано анализира резултате истраживања и пореди их са наводима из литературе, јасно истичући сличности и разлике резултата добијених истраживањем у односу на резултате доступне из литературе. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака из проучаване проблематике. Тумачења резултата су заснована на савременим публикованим подацима других аутора који су изучавали сличну проблематику.

Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена и указује на завидно познавање проучаване проблематике, уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

Закључци су концизно представљени, јасни и прецизни. У складу су са циљевима испитивања и правилно су изведени из добијених резултата.

Литература је обимна, савремена и критички одабрана према захтевима теме која се разматра.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01. јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Petrović V, Šeguljev Z, Ristić M, **Đekić-Malbaša J**, Radosavljević B, Medić D, et al. Streptococcus pneumoniae serotype distribution in Vojvodina before the introduction of pneumococcal conjugate

- vaccines into the National Immunisation program. *Srp Arh Celok Lek.* 2016;144(9-10):521-526. **M23**
2. Ristić M, Šeguljev Z, Nedeljković J, Ilić S, Injac D, **Đekić J**. Importovanje i širenje pandemijskog virusa influence A(H1N1) u AP Vojvodini u predsezonskom periodu. *Med pregl.* 2010; LXIII (7-8):497-501.
 3. Ćosić G, Đurić P, Milošević V, **Đekić J**, Čanak G, Turkulov V. Ongoing outbreak of aseptic meningitis associated with echovirus type 30 in the City of Novi Sad, Autonomous Province of Vojvodina, serbia, June-July 2010. *EuroSveill.* 2010;15(32):pii=19638.
 4. Rajčević S, Ćosić G, Đurić P, **Đekić J**, Ristić M, Babović- Kačavenda D. Hepatitis B screening in pregnant women in the autonomous Province of Vojvodina, Serbia. *Arc Biol Sci.* 2012; 64(4):1333-1338. **M23**
 5. Ćosić G, **Đekić J**, Đurić P, Šeguljev Z, Petrović M, Rajčević S. Epidemiological characteristics of Q fever in Vojvodina Province, Serbia, 1985-2009. *Arc Biol Sci.* 2012; 64 (4):1363-1368. **M23**
 6. Ćosić G, **Đekić J**, Rajčević S, Ristić M, Ikonić N. Nosocomial infections and microbial agents in an intensive care unit. *Arc Biol Sci.* 2012; 64 (4):1357-1362. **M23**
 7. Ćosić G, **Đekić J**, Petrović M, Krtinić G, Karać T, Jandrić-Kočić J, Marković-Denić Lj. The most frequent hospital infections related to medical interventions in hospitals in Vojvodina Province. *Arch Biol Sci.* 2014; 66(2):523-535. **M23**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Коначни закључци истраживања које аутор износи на крају своје дисертације су свеобухватни, реални, јасно формулисани и директно изведени из резултата истраживања. Резултати истраживања документовано доприносе следећим закључцима: Учешће изолата *Acinetobacter spp.* у структури хемокултура пацијената узраста 18 и више година хоспитализованих у здравственим установама у АП Војводини у периоду 2013-2015. година је износило 13,9%. Регистровано је статистички значајно веће учешће изолата *Acinetobacter spp.* у установама терцијарног у односу на установе секундарног нивоа здравствене заштите ($p < 0,0001$). Примоизолати *Acinetobacter spp.* из узорака хемокултура пацијената хоспитализованих у здравственим установама у АП Војводини у периоду 2013-2015. година су у високом проценту били мултирезистентни (96,1%). Висок проценат резистенције (преко 90%) регистрован је на готово све испитиване антибиотике (комбинацију пиперацилин/тазобактам, цефтазидим, цефепим, гентамицин, амикацин, цiproфлосацин, имипенем, меропенем и дорипенем). У посматраном периоду ни један примоизолат *Acinetobacter spp.* није био резистентан на колистин. Посматрано по годинама истраживања, висок проценат резистенције изолата *Acinetobacter spp.* на испитиване антибиотике не показује промене ни у погледу повећања, нити у погледу смањења за већину антибиотика, осим на цефепим, где се бележи смањење резистенције у 2015. у односу на 2014. годину.

Мултирезистентни изолати *Acinetobacter spp.* из узорака хемокултура су најчешће били регистровани код пацијената хоспитализованих у ЈИИ.

Као појединачни фактори ризика за настанак БИ крви изазване MDRA употребом униваријантне анализе препознати су: пријем из другог одељења/болнице, пријемна дијагноза сепсе, имуносупресија на пријему, присуство два и више коморбидитета, колонизација горњег респираторног тракта MDRA, претходна примена централног васкуларног, уринарног и дијализног катетера, претходна примена механичке вентилације, виши индекс инвазивних процедура, претходна примена четири и више класа антибиотика (карбапенема, хинолона, деривата имидазола и гликопептидних антибиотика). Применом мултиваријантне анализе издвојили су се следећи независни предиктори за настанак инфекције крви изазване MDRA: пријем из другог одељења/болнице, пријемна дијагноза, претходна колонизација горњег респираторног тракта MDRA, присуство два и више коморбидитета, претходна примена механичке вентилације, виши индекс инвазивних процедура, претходна примена деривата имидазола и претходна примена четири и више класа антибиотика.

Пацијенти са инфекцијом крви изазваном MDRA су значајно дуже боравили у ЈИИ и значајно чешће су имали леталан исход у односу на пацијенте без инфекције крви изазване овим микроорганизмима. У униваријантној анализи значајан појединачни допринос леталном исходу пацијената са MDRA инфекцијом крви дали су: старији узраст пацијента (у просеку 62 године), виши Charlson индекс за коморбидитет (у просеку 3,3 бода), дијабетес, виши APACHE II (у просеку 18,7 бодова), пријемна дијагноза акутне респираторне инсуфицијенције, секундарно порекло

инфекције крви, примена цефалоспорина IV генерације у емпиријској антимикуробној терапији и примена неадекватне антимикуробне терапије након изолације узрочника из хемокултуре (према антибиограму). Применом мултиваријантне анализе као независни предиктори леталног исхода пацијената са MDRA инфекцијом крви издвојили су се: старија животна доб, пријемном дијагноза акутне респираторне инсуфицијенције и примена неадекватне антимикуробне терапије након изолације узрочника из хемокултуре.

Утврђивање фактора ризика доприноси идентификацији пацијената који имају већу вероватноћу за настанак инфекције крви и летални исход и који захтевају примену мера контроле употребе антибиотика у емпиријској антимикуробној терапији и истовремено строго поштовање индикација за примену инвазивних наставка, асептичне процедуре при њиховом пласирању, поступцима одржавања и неге и њихово уклањање чим се за то стекну услови. Посебан значај има адекватно спровођење хигијене усне дупље код пацијената на механичкој вентилацији у циљу превенције колонозације усне дупље, која је често увод у инфекцију истим узрочником. Иако су фактори ризика за настанак инфекција крви изазване MDRA у ЈИИ и предиктори леталног исхода пацијената са овом инфекцијом у великој мери одређени индивидуалним карактеристикама пацијената које су непроменљиве и на које не можемо утицати, учесталост и структура осталих фактора ризика је указала да је снижавање преваленције и снижавање леталитета могуће остварити комбинованом применом мера које обухватају рационалну употребу антибиотика широког спектра у емпиријској антимикуробној терапији и стриктно поштовање процедура везаних за примену инвазивних наставка.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Изабрани начин приказа резултата истраживања, као и целокупно тумачење резултата истраживања су примерени, прегледно и разложно предочени.

Резултати су конзистентни са раније објављеним радовима и студијама из ове области, јасно протумачени од стране аутора докторске дисертације. Начин приказа и тумачење резултата су адекватни, јасни и прецизни. Комисија их оцењује позитивном оценом.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме:

Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе:

Докторска дисертација садржи све елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити и проверити.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци:

Епидемиолошки показатељи добијени овим истраживањем по први пут су пружили објективну процену фактора ризика за настанак и предиктора леталног исхода пацијената са инфекцијом крви изазваном MDRA у здравственим установама у АП Војводини. Истраживањем је показан јавноздравствени значај инфекције крви изазване овим узрочницима, а учесталост и структура фактора ризика добијена у истраживању је указала да је снижавање преваленције и снижавање леталитета могуће остварити комбинованом применом мера које обухватају рационалну употребу антибиотика широког спектра у емпиријској антимикуробној терапији и стриктно поштовање процедура везаних за примену инвазивних наставка.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања:

Детаљним увидом у истраживање Комисија није уочила недостатке који би евентуално утицали на резултате истраживања у току израде докторске дисертације.	
X	ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:	
-	да се докторска дисертација под називом „Фактори ризика и јавноздравствени значај инфекције крви изазване мултирезистентним бактеријама <i>Acinetobacter spp.</i> “ прихвати , а кандидату асист. др Јелени Ђекић Малбаша одобри јавна одбрана.

датум: 24.04.2017. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Владимир Петровић, председник

Ванредни професор, Медицински факултет,
Нови Сад

2. Проф. др Весна Шуљагић, члан
Редовни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета
одбране, Београд

3. Доц. др Деана Медић, члан

Доцент, Медицински факултет, Нови Сад

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату