

**UNIVERZITET U NIŠU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU**  
**Odboru za doktorate**

**Predmet:** Stručna ocena i mišljenje o izrađenoj doktorskoj disertaciji

M. Sc. Snežane Mladenović-Antić

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, br. 06-842/13, 26.10.2016. godine, prihvaćen je izveštaj mentora prof. dr Marine Dinić o izrađenoj disertaciji dr Snežane Mladenović-Antić iz Niša, pod odobrenim nazivom „**Detekcija mehanizama rezistencije na karbapeneme kod enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa***“, i imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

1. Prof. dr Branislava Kocić, predsednik, Medicinski fakultet Niš
2. Prof. dr Marina Dinić, član i mentor, Medicinski fakultet Niš
3. Prof. dr Dobrila Stanković-Đorđević, član, Medicinski fakultet Niš
4. Prof. dr Biljana Miljković-Selimović, član, Medicinski fakultet Niš
5. Prof. dr Lazar Ranin član, Medicinski fakultet Beograd

U skladu sa ovom odlukom, komisija je pregledala doktorsku disertaciju dr Snežane Mladenović-Antić i podnosi Nastavno-naučnom veću sledeći

## IZVEŠTAJ

### **Opšti podaci**

Kandidat M. Sc dr Snežana Mladenović-Antić, lekar specijalista mikrobiologije sa parazitologijom, je u Centru za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje u Nišu sprovela istraživanje od 1.1.2015.-1.5.2016. godine.

## **Odnos urađene disertacije prema prijavi i odobrenju teme**

Naslov i sadržaj urađene doktorske disertacije se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Metodologija rada i odobreni ciljevi nisu izmenjeni.

## **Tehnički opis disertacije**

Disertacija je napisana na 167 strana i sastoji se od sledećih delova: naslovne strane, dva obrasca pod nazivom „Podaci o doktorskoj disertaciji“ koji sadrže rezime na srpskom i engleskom jeziku, i sledeća poglavlja: Pregled skraćenica, Uvod, Ciljevi istraživanja sa naučno-radnom hipotezom, Materijal i metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključci, Literatura, Biografija i tri numerisana obrasca pod nazivom „Izjava autora“ u Prilozima. Teza sadrži 30 slika, 55 tabela i 419 literaturnih navoda, pretežno novije anglosaksonske literature. Tekst je pisan korišćenjem Microsoft Word 2007, fontom „Times New Roman“ veličine 12pt, latiničnim pismom.

## **Karakteristike doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr Snežane Mladenović-Antić pod nazivom „Detekcija mehanizama rezistencije na karbapeneme kod enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa*“ je originalan i samostalan naučni rad iz oblasti mikrobiologije. Ciljevi istraživanja postavljeni su adekvatno u odnosu na zadatak temu. Disertacija predstavlja detaljan prikaz prirode, značaja i karakteristika mehanizama rezistencije na karbapeneme kod enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa*, kroz podatke iz savremenih svetskih istraživanja, sa mikrobiološkog i epidemiološkog aspekta.

Metodologija primenjena u istraživanju savremena je i odgovarajuća u odnosu na postavljene ciljeve. Detaljno su objašnjene procedure, što omogućava proverljivost i potencijalnu reproducibilnost istraživanja. Zasnovana je na savremenim naučnim principima i dosledno

primenjena. Rezultati dobijeni na osnovu datih metodoloških procedura obrađeni su detaljno i dokumentovani odgovarajućim tabelama i slikama. Dobijeni podaci obrađeni su prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji. Na osnovu rezultata izvedeni su zaključci zasnovani na objektivnim podacima dobijenim u istraživanju. Ovi zaključci daju bolji uvid u problem laboratorijske detekcije mehanizama rezistencije enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa* na karbapeneme, kao i evaluaciju različitih fenotipskih metoda primenjenih u istraživanju.

**Uvod** sadrži prikaz najnovijih podataka o problemu rezistencije enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa* na karbapeneme. Ovaj aktuelan i ozbiljan problem sagledan je sa mikrobiološkog, epidemiološkog i kliničkog aspekta, i iz savremene literature su navedeni podaci koji potkrepljuju značaj ove pojave za ljudsko zdravlje.

Osnovni **ciljevi** istraživanja bili su:

- Primenom fenotipskih metoda utvrditi najčešće mehanizme rezistencije enterobakterija na karbapeneme
- Primenom fenotipskih metoda utvrditi najčešće mehanizme rezistencije na karbapeneme kod vrste *Pseudomonas aeruginosa*
- Kod izolata rezistentnih na karbapeneme ispitati mehanizam rezistencije primenom molekularnih metoda- lančanom reakcijom polimeraze (engl.- *polymerase chain reaction* - PCR)
- Uparednom primenom fenotipskih i genotipskih metoda dokazati da fenotipske metode predstavljaju pouzdan test za detekciju karbapenemaza
- Utvrditi najčešće rezistotipove sojeva koji su rezistentni na karbapeneme

U poglavlju „**Materijal i metode**“ dat je podatak o vremenu u kome je istraživanje izvršeno, kao i instituciji gde je studija realizovana. U istraživanje je uključeno 107 izolata enterobakterija i 75 izolata *Pseudomonas aeruginosa* sa smanjenom osetljivošću na karbapeneme. Detaljno definisanim kriterijumima selektovano je 70 izolata za genotipsko i fenotipsko testiranje mehanizama rezistencije na karbapeneme. Prema važećim preporukama svetski priznatih protokola izvršeno je određivanje osetljivosti na karbapeneme i primenjene su genotipske i fenotipske metode ispitivanja mehanizama rezistencije.

**Rezultati** izneti u disertaciji dobijeni adekvatno sprovedenim metodološkim procedurama, analizirani su i prezentovani tabelama i slikama, adekvatno obeleženim i sa komentarisanjem glavnih karakteristika dobijenih podataka.

U ovom istraživanju primenom genotipskih i fenotipskih metoda je utvrđeno da je najčešći mehanizam rezistencije na karbapeneme kod enterobakterija bila produkcija karbapenemaza iz klase A, B i D po Ambler-u. Takođe, kod vrste *Pseudomonas aeruginosa* utvrđeno da najčešći mehanizam rezistencije na karbapeneme nije bila produkcija karbapenemaza, već prisustvo AmpC enzima u kombinaciji sa izmenom porina ili *efflux*-om antimikrobnih lekova. Evaluacija fenotipskih metoda korišćenjem statističkih parametara senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti ukazala je na pouzdanost njihovog korišćenja u rutinskoj praksi.

Rezultati ovog istraživanja upoređeni su u poglavlju „**Diskusija**“ sa istraživanjima vršenim istom metodologijom i dat je širok uporedni prikaz sa podacima iz aktuelnih svetskih istraživanja.

Na osnovu kompletnog sagledavanja problema, izvedeni su **zaključci** koji daju nov uvid u problem rezistencije na karbapeneme na našem području, ukazujući na postojanje epidemiološki i klinički najozbiljnijih mehanizama rezistencije. Takođe, s obzirom na prirodu rezistencije kod izolata sa našeg područja, ukazuju na najpodesnije fenotipske metode za primenu u praksi. Pojava karbapenemaza ukazuje i na potrebu kontinuiranog praćenja i detekcije vrste mehanizama rezistencije na karbapeneme u svakodnevnom laboratorijskom radu.

U poglavlju „**Literatura**“ navedeno je 419 referenci, uglavnom anglosaksonske literature, novijeg datuma.

## **Ocena naučnog doprinosa disertacije**

Doktorska disertacija pod nazivom „Detekcija mehanizama rezistencije na karbapeneme kod enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa*“ predstavlja originalan i samostalan naučni rad iz oblasti mikrobiologije. Tema istraživanja aktuelna je i od izuzetnog značaja sa aspekta otkrivanja i praćenja mehanizama rezistencije. Uloga karbapenema, kao grupe najpotentnijih antimikrobnih lekova, sa izuzetno širokim spektrom delovanja i farmakološkim osobinama koje

omogućavaju tretman najtežih oblika bakterijskih infekcija, kompromitovana je pojavom rezistencije na pojedine ili sve predstavnike ove grupe. Od posebnog značaja je utvrđivanje vrste mehanizama rezistencije. Ovo istraživanje pokazalo je da je dominantni mehanizam rezistencije na karbapeneme na našem području zasnovan na prisustvu karbapenemaza, enzima koji su po svojim karakteristikama najvažniji mehanizam rezistencije sa mikrobiološkog, kliničkog i epidemiološkog aspekta. Ovo je prvo istraživanje mehanizama rezistencije genotipskim metodama na karbapeneme na našem području. Podaci iz literature ukazuju na značaj karakteristika lokalnih oblika i mehanizama rezistencije, jer se na osnovu njih mogu predvideti i preporučiti adekvatne fenotipske metode detekcije. Ovo istraživanje je dalo statistički potkrepljene podatke o metodama fenotipske detekcije koje su za izolate sa datim karakteristikama najpodesnije za rutinski rad.

Zaključci daju dragocen doprinos budućem detektovanju i praćenju širenja izolata enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa* rezistentnih na karbapeneme.

Takođe, dobijeni rezultati ukazuju na potrebu formiranja lokalne baze podataka o osetljivosti na antimikrobne lekove kao i prirodu mehanizama rezistencije, na osnovu koji se mogu izraditi lokalni vodiči dobre lekarske prakse, kao i organizovati strog epidemiološki nadzor nad pojavom i širenjem karbapenemaza u Kliničkom centru Niš.

Istraživanje dr Snežane Mladenović-Antić donelo je novi uvid u prirodu rezistencije enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa* na karbapeneme, prvi put je dokazano prisustvo karbapenemaza na našem području, kao i određen adekvatan način za njihovu detekciju u rutinskom radu. Istraživanje se bazira na aktuelnoj temi, zasnovano je na naučnoj metodologiji, a rezultati koji su dobijeni predstavljaju značajan doprinos poznavanju lokalne situacije vezane za rezistenciju na karbapeneme, kao i osnovu za uvođenje adekvatnih metoda za praćenje rezistencije u rutinskom radu.

## **Zaključak Komisije**

Kandidat dr Snežana Mladenović-Antić, autor doktorske disertacije pod nazivom „Detekcija mehanizama rezistencije na karbapeneme kod enterobakterija i vrste *Pseudomonas*

*aeruginosa*“ je korišćenjem savremene metodologije u naučnoistraživačkom radu, potkrepljenim podacima iz savremene literature, realizovala istraživanje kojim je dala originalne podatke o mehanizmima rezistencije na karbapeneme kod izolata enterobakterija i vrste *Pseudomonas aeruginosa* iz uzoraka pacijenata Kliničkog centra u Nišu, kao i najpodesnijim fenotipskim metodama za njihovu detekciju. Takođe, ukazala je na značaj povezanosti multirezistencije sa izolatima rezistentnim na karbapeneme.

Na osnovu navedenog, Komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu da prihvati urađenu disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Branislava Kocić, predsednik, Medicinski fakultet Niš

---

Prof. dr Marina Dinić, član i mentor, Medicinski fakultet Niš

---

Prof. dr Dobrila Stanković-Đorđević, član, Medicinski fakultet Niš

---

Prof. dr Biljana Miljković-Selimović, član, Medicinski fakultet Niš

---

Prof. dr Lazar Ranin, član, Medicinski fakultet Beograd

---

