

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 20.05.2021. godine, broj 9700/14-BL, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Fenotipske i genotipske karakteristike sojeva *Acinetobacter baumannii* izolovanih u bolnicama sekundarnog i tercijarnog nivoa u Republici Srbiji”

kandidata dr Bojane Luković, zaposlene u Akademiji strukovnih studija Beograd, Odseku Visoka zdravstvena škola u Beogradu. Mentor je Prof. dr Lazar Ranin.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nataša Vučković Opavski, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Vera Mijač, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Marina Milenković, redovni profesor Farmaceutskog fakulteta u Beogradu
4. Prof. dr Branislava Kocić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu
5. Prof. dr Aleksandra Šmitran, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Banja Luci

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Bojane Luković napisana je na ukupno 101 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 24 tabele, četiri grafika i 16 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je *Acinetobacter baumannii* definisan kao tipičan nozokomijalni patogen, odgovoran za nastanak bolničkih infekcija, posebno u jedinicama intenzivne nege. Detaljno je opisana patogenost, faktori virulencije kao i učestalost rezistencije *A. baumannii* na antibiotike. Navedeni su različiti fenotipovi rezistencije: multirezistentan (engl. *multidrug resistant*, MDR), ekstenzivno rezistentan (engl. *extensively drug-resistant*, XDR) i panrezistentan (engl.

pandrug-resistant, PDR). Detaljno su opisani najznačajniji mehanizmi rezistencije na karbapeneme koji su još uvek lekovi izbora u terapiji *A. baumannii* infekcija, a koji podrazumevaju enzimsku razgradnju leka β -laktamazama iz klase A, B i D. Navedene su metode genotipizacije bakterijskih izolata koje omogućavaju praćenje učestalosti i poređenje tipova rezistentnih na antibiotike unutar jedne bolnice, između većeg broja bolnica jedne države ili među različitim državama. Objasnjeno je i način kako da se određivanjem MLST profila karbapenem rezistentnih izolata *A. baumannii* ispita klonska distribucija i klonska povezanost izolata u bolnicama u Srbiji, kao i njihova veza sa internacionalnim klonovima (IC). Konačno, navedene su prednosti uspostavljanja protokola za molekularnu identifikaciju vrste *A. baumannii* u rutinskom radu mikrobioloških laboratorija detekcijom *bla*OXA-51 gena.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od određivanja prevalencije MDR, XDR i PDR izolata *A. baumannii* u bolnicama u Srbiji i poređenja osetljivosti izolata *A. baumannii* između bolnice sekundarnog i tercijarnog nivoa kao i fenotipskih i genotipskih karakteristika sojeva *A. baumannii* izolovanih iz primarno sterilnih i kolonizovanih regija. Takođe kao cilj rada navedena je i detekcija gena koji kodiraju β -laktamaze klase A, B i D i njihova distribucija u bolnicama u Srbiji. Poslednji cilj rada je određivanje MLST profila karbapenem rezistentnih izolata *A. baumannii*, ispitivanje klonske distribucije i klonske povezanosti izolata u bolnicama u Srbiji, kao i njihove veze sa internacionalnim klonskim linijama.

U poglavlju **materijal i metode** detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije kliničkih izolata *Acinetobacter spp.*, izolovanih u rutinskom radu bolničkih mikrobioloških laboratorija u bolnicama sekundarnog i tercijarnog nivoa u Srbiji koja je arbitrarno je podeljena na tri regiona: Beograd [Kliničko bolnički centar (KBC) Bežanijska Kosa, KBC "Dr Dragiša Mišović", Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje]; Južna Srbija [Klinički centar (KC) Kragujevac, KC Niš] i Vojvodina [Opšta bolnica (OB) Subotica, OB Sombor, OB Pančevo, Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici]. Izolovani sojevi poslani su u mikrobiološku laboratoriju Instituta za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu, gde su identifikovani do nivoa vrste *A. baumannii* PCR metodom, detekcijom *bla*OXA-51 gena. Zatim je svim *A. baumannii* izolatima ispitana osetljivost na antibiotike disk difuzionim metodom antibiograma, kombinovanim difuziono-dilucionim metodom korišćenjem gradijent traka, kao i bujon mikrodilucionim metodom. Svim karbapenem rezistentnim *A. baumannii* (engl. *carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*, CRAB) izolatima PCR metodom detektovani su geni koji

kodiraju stečene β -laktamaze klase A (*bla*TEM, *bla*SHV, *bla*VEB, *bla*PER, *bla*GES, *bla*KPC, *bla*CTX-M), klase B (*bla*IMP, *bla*VIM, *bla*GIM, *bla*NDM, *bla*SPM, *bla*SIM) i klase D (*bla*OXA-23, *bla*OXA-24, *bla*OXA-58, *bla*OXA-143). Metodom slučajnog izbora, uzevši u obzir vrstu materijala iz kog su izolovani kao i sadržaj gena koji kodiraju β -laktamaze CRAB izolata, iz svake od pomenutih bolnica u Srbiji izabran je reprezentativan broj sojeva za reakciju cikličnog sekvenciranja, PFGE i MLST analizu. U statističkoj obradi rezultata korišćene su metode deskriptivne statistike, pri čemu su izračunavane učestalosti fenotipova i genotipova. Za procenu značajnosti razlike korišćen je χ^2 test ili Fišerov test tačne verovatnoće. Za nivo značajnosti izabrana je vrednost od 5%, odnosno statistički značajnom razlikom je smatrana verovatnoća od $P < 0,05$. U statističkoj obradi rezultata korišćen je SPSS softver, verzija 13.0 (Čikago, SAD). Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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 161 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Proverom originalnosti doktorske disertacije, korišćenjem programa iThenticate utvrđeno je da podudaranje teksta, odnosno vrednost Similarity indexa iznosi 17%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je: prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz rada na disertaciji; opštih podataka upotrebljenih u opisivanju univerzalne metodologije uspostavljene u rutinskom radu istraživačke laboratorije Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu i bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, 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 svega iznetog, a u skladu sa članom 8. stav 2. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, saglasni smo da izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije, te da se propisani postupak pripreme za njenu odbranu može nastaviti.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Od svih sojeva *Acinetobacter calcoaceticus–baumannii* (Acb) kompleksa izolovanih iz kliničkih uzoraka koji su ispunili kriterijume za uključenje u studiju, njih 237 (84,6%) identifikovano je kao *A. baumannii*. U posmatranom periodu prevalencija infekcija izazvanih *A. baumannii* bila je sledeća: sepsa (n = 28/351; 7,9%), infekcije donjih partija respiratornog sistema (n = 89/319; 27,9%), infekcije kože i mekih tkiva (n = 87/511; 17%), meningitis (n = 1/34; 2,9%), infekcije povezane sa aplikacijom centralnog venskog katetera (n = 14/94; 14,9%) i infekcije urinarnog sistema (n = 18/1092; 1,6%). *A. baumannii* je najčešće izolovan kod pacijenata hospitalizovanih u jedinicama intenzivne nege (39,6%). Što se vrste kliničkog materijala tiče, najčešće je izolovan iz uzoraka donjih partija respiratornog sistema (37,6%), sadržaja rana (36,7%) i uzoraka krvi (11,8%). Većinu inficiranih pacijenata činili su stariji muškarci (medijana godišta 66; u rangu od 14–87 godina). Najčešći faktori rizika za razvoj infekcije bili su diabetes melitus (23,2%) i hirurške procedure (46,8%).

Prevalencija CRAB izolata iznosila je 93,7%. Od ukupnog broja CRAB izolata 219 (92,4%) je bilo rezistentno na imipenem (IMP) i meropenem (MER), dok su preostala tri razvila rezistenciju samo na MER, a zadržala osetljivost prema IMP. Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) testiranih karbapenema kretala se u intervalu od 2–256 µg/mL. Vrednosti MIK₅₀/MIK₉₀ za IMP i MER bile su 8/> 32 µg/mL i 16/> 32 µg/mL. Iako je rezistencija na karbapeneme u većem procentu detektovana kod neinvazivnih (94,9%) u odnosu na invazivne (92,1%) *A. baumannii* izolate, statistički značajne razlike nije bilo ($P > 0.05$). Najviša osetljivost detektovana je za lekove poslednje linije, kolistin (95,7%) i tigeciklin (75,1%). Učestalost rezistencije *A. baumannii* na sve testirane antibiotike bila je veća za sojeve izolovane kod pacijenata hospitalizovanih u jedinicama intenzivne nege u odnosu na ostala odeljenja. Iako je zabeležena geografska/regionalna razlika u rezistenciji *A. baumannii* izolata na karbapeneme (Vojvodina - 91,5%; Beograd - 87,5%; Južna Srbija - 96,3%), ona nije bila statistički značajna ($P > 0,05$).

MDR fenotip detektovan je kod 203 (85,6%) *A. baumannii* izolata, XDR kod 95 (40%), dok je deset izolata (4,3%) klasifikovano kao PDR. MDR, XDR i PDR sojevi su češće izolovani kod pacijenata hospitalizovanih u jedinicama intenzivne nege, u odnosu na ostala odeljenja. MDR i XDR izolati su izolovani i u bolnicama sekundarnog i tercijarnog nivoa, dok su PDR *A. baumannii* sojevi izolovani samo u bolnicama tercijarnog nivoa. Ni za jedan od pomenutih

fenotipova rezistencije statistički značajne razlike nije bilo ($P > 0,05$). *A. baumannii* sojevi izolovani kod pacijenata hospitalizovanih u bolnicama tercijarnog nivoa ispoljili su veću učestalost rezistencije na sve testirane antibiotike u odnosu na *A. baumannii* izolate iz bolnica sekundarnog nivoa. Ipak, statistički značajne razlike nije bilo ni za jedan testirani antibiotik ($P > 0,05$). Iako su sojevi iz kolonizovanih regija pokazali veću učestalost rezistencije na sve testirane antibiotike, statistički značajna razlika ($P < 0,05$) nađena je samo za piperacilin-tazobaktam, ceftazidim, cefepim, levofloksacin i kolistin.

Kod svih 237 *A. baumannii* izolata detektovan je *blaOXA-51* gen koji kodira urođeno prisutnu, odnosno intrinzičnu OXA-51 karbapenemazu. Od ukupno testiranih 222 CRAB sojeva, kod 98 izolata (44,2%) detektovan je *blaOXA-24*, a kod 76 izolata (34,5%) *blaOXA-23* gen. Kod dva CRAB izolata detektovana su istovremeno oba gena koja kodiraju stečene oksacilinaze, *blaOXA-23* i *blaOXA-24*. U testiranoj populaciji sojeva nisu detektovani *blaOXA-58* i *blaOXA-143* geni. Jedini gen koji kodira β -laktamaze klase B detektovan u ovoj studiji bio je *blaNDM* gen, koji je detektovan kod sedam CRAB izolata. Takođe, svi *blaNDM* pozitivni CRAB izolati bili su u isto vreme i nosioci *blaOXA-24* gena. Ni kod jednog CRAB izolata nisu otkriveni *blaIMP*, *blaVIM*, *blaGIM*, *blaSPM* i *blaSIM* geni. Geni koji kodiraju β -laktamaze klase A nisu detektovani među CRAB izolatima u ovoj studiji. Kod *A. baumannii* izolata iz primarno sterilnih regija detektovani su: *blaOXA-23* (21,9%) i *blaOXA-24* (43,9%). U sojevima iz kolonizovanih regija pored *blaOXA-23* (36,7%) i *blaOXA-24* (40,8%) detektovan je i *blaNDM* gen (3,6%).

Klonalna povezanost 60 CRAB izolata porekla svih devet bolnica obuhvaćenih studijom inicijalno je ispitana PFGE analizom. Sličnost PFGE profila testiranih CRAB izolata kretala se u intervalu od 70 do 99%. Konačno, PFGE analizom otkriveno je šest različitih klastera (A-F), a tri izolata nisu svrstana ni u jedan klaster. Tri najveća klastera B, C i D sa po pet (8,3%), 33 (55%) i 12 (20%) sojeva, u svom sastavu imala su CRAB izolate iz Vojvodine, Beograda i Južne Srbije. Kod pripadnika klastera B i C detektovane su obe stečene oksacilinaze, OXA-24 i OXA-23. Izolati iz preostala četiri klastera [klaster A ($n = 3$; 5%), klaster D ($n = 12$; 20%), klaster E ($n = 2$; 3,3%) i klaster F ($n = 2$; 3,3%)] su po genskom sastavu bili homogeniji, noseći samo *blaOXA-24* gen.

MLST metodom genotipizacije svih 37 testiranih CRAB izolata svrstano je u tri ST: ST2 ($n = 13$), ST492 ($n = 14$) i ST636 ($n = 10$). Pripadnici ST2 i ST492 (varijanta ST2 - razlika u

jednom genskom lokusu) bili su članovi ICII. Pripadnici ST 636 (varijanta ST2 - razlika u tri genska lokusa) nisu svrstani ni u jedan postojeći IC. CRAB izolati nosioci *blaOXA-23* gena su svi svrstani u ST2, dok je *blaOXA-24* pozitivnih sojeva bilo u ST492 i ST636, a *blaNDM-1* pozitivnih u ST2 i ST492. Sva tri ST su ravnomerno raspoređena po bolnicama i regionima (Vojvodina, Beograd i Južna Srbija).

CRAB izolatima obuhvaćenim MLST analizom, odrađeno je i sekvenciranje *blaOXA* gena koji kodiraju urođenu i stečene oksacilinaze. Sekvenciranjem *blaOXA-51* gena kod svih testiranih izolata je otkrivena *blaOXA-66* varijanta ili alel. Takođe je kod svih testiranih izolata sekvenciranjem *blaOXA-24* gena nađena *blaOXA-72* varijanta, a kod *blaOXA-23* pozitivnih sojeva *blaOXA-23* varijanta. Sekvenciranjem svih sedam *blaNDM* gena detektovanih u ovoj studiji otkrivena je *blaNDM-1* varijanta. Poštujući klonalnu distribuciju CRAB izolata, zaključak je da su cirkulišući klonovi u bolnicama sekundarnog i tercijarnog nivoa u Srbiji sledeći: *blaOXA-66/blaOXA-23/ST2* (32,4%), *blaOXA-66/blaOXA-23/blaOXA-72/ST2* (2,7%), *blaOXA-66/blaOXA-72/ST492* (37,8%) i *blaOXA-66/blaOXA-72/ST636* (27,1%).

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U okviru ove doktorske disertacije je po prvi put urađena sveobuhvatna fenotipska i genotipska karakterizacija cirkulišućih bolničkih izolata *A. baumannii* u Srbiji i identifikovani su dominantni karbapenem rezistentni klonovi, njihova genetička osnova rezistencije i genetička srodnost. Od svih testiranih kliničkih izolata Acb kompleksa kao uzročnik infekcije najčešće je identifikovan *A. baumannii*, što je u saglasnosti sa prethodnim istraživanjima (Peleg i sar., 2008; Visca i sar., 2011). Sa najvećom učestalošću *A. baumannii* je izolovan iz respiratornog trakta i sadržaja rana hospitalizovanih pacijenata, kako su publikovali i drugi autori (Gupta i sar., 2019; Rosales-Reyes i sar., 2017; Wang i sar., 2015). Već definisani faktori rizika za razvoj infekcija izazvanih bakterijom *A. baumannii* u bolničkoj sredini potvrđeni su i ovom studijom: boravak u jedinicama intenzivne nege, hirurške intervencije, mehanička ventilacija, plasiran urinarni ili centralni venski kateter i prisustvo pridruženih oboljenja (Kanafani i sar., 2018; Prata-Rocha i sar., 2012).

Rezultati ove studije pokazali su da je prevalencija CRAB bolničkih izolata u Srbiji viša od 90%. U istom vremenskom periodu, tokom 2018. godine, EARS-Net je zabeležio da prevalencija rezistencije *Acinetobacter spp.* na karbapeneme značajno raste od severne ka

južnoj Evropi i da je veća od 70% u bar osam zemalja Evrope, uključujući i one u našoj regiji: Bugarska (74,5%), Italija (79,2%), Rumunija (85,3%), Grčka (92,4%) i Hrvatska (95,5%). Suprotno ovome, zemlje severne Evrope su adekvatnim programima kontrole bolničkih infekcija uspele da održe nisku učestalost rezistencije na karbapeneme (EARS-Net, 2019).

Molekularna epidemiologija CRAB bolničkih izolata u Srbiji je do sada bila nepoznanica. Nisu postojali publikovani podaci iz multicentričnih studija. Kod svih *A. baumannii* izolata analiziranih ovom studijom detektovan je *blaOXA-51* gen koji kodira urođeno prisutnu, odnosno intrinzičnu OXA-51 karbapenemazu. Turton i saradnici su već objavili da je OXA-51 urođeno prisutna, kodirana genima sa hromozoma, specifična za vrstu *A. baumannii* i da se može koristiti za njenu identifikaciju (Turton i sar., 2006). Sekvenciranjem *blaOXA-51* gena kod 37 reprezentativnih CRAB izolata u našoj studiji otkrivena je *blaOXA-66* varijanta ili alel. Istraživači iz regiona, sa Srednjeg istoka i iz Azije publikovali su slične rezultate (Al-Sultan i sar., 2015; Chen i sar., 2017; Franolić-Kukina i sar., 2011; Pournaras i sar., 2017; Rafei i sar., 2015; Vranić-Ladavac i sar., 2014). Kod CRAB izolata testiranih u našem istraživanju od gena koji kodiraju stečene OXA detektovani su *blaOXA-24* i *blaOXA-23* geni. Nismo pronašli CRAB izolate nosioce *blaOXA-58* gena. Naši rezultati su u skladu sa publikacijama iz drugih geografskih područja koja svedoče o internacionalnoj klonskoj zameni CRAB kliničkih izolata nosilaca *blaOXA-58* gena CRAB sojevima pozitivnim na *blaOXA-24* ili *blaOXA-23* gene (Adams-Haduch i sar., 2011; Djahmi i sar., 2014; Rosales-Reyes i sar., 2017; Schleicher i sar., 2013; Wang i sar., 2018). Svi sekvencirani *blaOXA-23* geni u našoj studiji detektovani su kao *blaOXA-23* varijanta, dok su svi *blaOXA-24* geni identifikovani su kao *blaOXA-72* alel, koji se od izvornog *blaOXA-24* gena razlikuje u tome što kodira enzim sa varijacijom jedne aminokiseline. Za razliku od *blaOXA-23* pozitivnih CRAB izolata koji se sa najvećom učestalošću izoluju širom sveta (Mugnier i sar., 2010), CRAB sojevi nosioci *blaOXA-72* gena detektovani su u nekoliko zemalja Evrope, Azije i Latinske Amerike (Franolić-Kukina i sar., 2011; Kuo i sar., 2013; Levy-Blitchtein i sar., 2018; Majewski i sar., 2014; Povilonis i sar., 2013; Vasconcelos i sar., 2015). Jedini gen koji kodira β -laktamaze klase B detektovan u ovoj studiji bio je *blaNDM* gen, koji je otkriven kod sedam CRAB izolata. Sekvenciranjem je kod svih sedam *blaNDM* gena nađena *blaNDM-1* varijanta. CRAB nosioc *blaNDM-1* gena postao je preteći patogen u bolnicama Evrope, Azije, Srednjeg istoka, Severne Afrike i Latinske Amerike (Adams i sar., 2020; Bonnin i sar., 2012; Chen i sar., 2011; El-Sayed-Ahmed i sar., 2015; Rafei i sar., 2015; Tran i sar., 2017).

Našom studijom dobijena je dobra korelacija između MLST rezultata i PFGE klasterovanja reprezentativnih CRAB izolata porekla svih devet bolnica obuhvaćenih studijom. U prilog verovatnoj transmisiji CRAB klonova među različitim bolnicama sekundarnog i tercijarnog nivoa u Srbiji govori činjenica da je većina PFGE profila ravnomerno distribuirana širom zemlje, u bolnicama u Vojvodini, Beogradu i Južnoj Srbiji. Takođe, rezultati dobijeni genotipizacijom MLST analizom svedoče o tome da nekoliko genotipova cirkuliše u našim bolnicama: ST636, još uvek klonski neopredeljen, zajedno sa pripadnicima IC II (ST2 i ST492). Sva tri ST su ravnomerno raspoređena po bolnicama i regionima (Vojvodina, Beograd i Južna Srbija). U saglasnosti sa našim istraživanjem su i rezultati drugih autora koji svedoče o globalnoj distribuciji IC II, posebno u regiji Mediterana (Karah i sar., 2012; Zarrilli i sar., 2013). Takođe, brojne studije izveštavaju o izolaciji CRAB bolničkih sojeva pripadnika ST2/IC II nosioca *blaOXA-23* gena u bolnicama Evrope, SAD i Severne Afrike (Adams-Haduch i sar. 2011; Mathlouthi i sar., 2018; Pournaras i sar., 2017; Principe i sar., 2014; Saule i sar., 2013). Suprotno gorenavedenom cirkulišućem klonu, klonski nedeterminisani ST636 CRAB klinički izolati nosioci *blaOXA-72* gena izolovani su sporadično kod pacijenata u Švedskoj, Nemačkoj i Libanu (Al Atrouni i sar., 2016; Eigenbrod i sar., 2019; Karah i sar., 2016). Na kraju, rezultati ove studije svedoče o tome da je naša zemlja potencijalni rezervoar CRAB bolničkih sojeva nosilaca *blaOXA-72* i *blaNDM-1* gena, pripadnika ST492/ICII cirkulišuće klonske linije. Osim našeg istraživanja CRAB izolat pomenutih karakteristika opisan je samo u još jednom prikazu slučaja kod pacijenta koji je bio hospitalizovan u bolnici u Srbiji (Dortet i sar., 2016).

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Bojana Lukovic, Ina Gajic, Ivica Dimkic, Dusan Kekic, Sanja Zornic, Tatjana Pozder, Svetlana Radisavljevic, Natasa Opavski, Milan Kojic and Lazar Ranin. The first nationwide multicenter study of Acinetobacter baumannii recovered in Serbia: emergence of OXA-72, OXA-23 and NDM-1-producing isolates. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2020) 9:101

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Fenotipske i genotipske karakteristike sojeva *Acinetobacter baumannii* izolovanih u bolnicama sekundarnog i tercijarnog nivoa u Republici Srbiji“ dr Bojane Luković je prva nacionalna multicentrična studija koja se bavila molekularnom epidemiologijom CRAB izolata u bolnicama u Srbiji. Dobijeni rezultati predstavljaju

epidemiološku bazu podataka, na osnovu kojih bi se dalje mogle pratiti promene učestalosti rezistencije *A. baumannii* na antibiotike, kao i promene u klonskoj strukturi CRAB kliničkih sojeva u našoj zemlji. Visoka prevalencija rezistencije *A. baumannii* na antibiotike i njegova klonska propagacija govore o neophodnosti striktnog sprovođenja mera prevencije bolničkih infekcija, posebno onih koje se odnose na smanjenje transmisije *A. baumannii* u bolničkoj sredini.

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 Bojane Luković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.06.2021.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Nataša Vučković Opavski

Prof. dr Lazar Ranin

Prof. dr Vera Mijač

Prof. dr Marina Milenković

Prof. dr Branislava Kocić

Prof. dr Aleksandra Šmitran
