

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД**

**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)

<p><b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Датум и орган који је именовао комисију: 27.01.21., Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</li> <li>Састав комисије са назнаком 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><b>Проф. др Ана Сабо</b>, редовни професор за ужу научну област Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија од 09.05.2000. године, Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду, запослена на Заводу за Фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицинског Факултета Универзитета у Новом Саду.</p> <p><b>Проф. др Зденко Томић</b>, редовни професор за ужу научну област Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија од 08.11.2012, Медицински Факултет Универзитета у Новом Саду, запослен на Заводу за Фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицинског Факултета Универзитета у Новом Саду.</p> <p><b>Проф. др Маја Караман</b>, редовни професор за ужу научну област Микробиологија од 15.06.2020, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, запослена на Департману за биологију и екологију, Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду</p> </li> </ol>
<p><b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Име, име једног родитеља, презиме: Ана, Драго, Томас Петровић</li> <li>Датум рођења, општина, држава: 04.08.1986. Сарајево, БиХ</li> <li>Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, Општа медицине, Доктор медицине</li> <li>Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2013, Докторске академске студије клиничке медицине</li> <li>Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</li> <li>Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /</li> </ol>
<p><b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b> Одређивање ткивне фармакокинетику левофлоксацина и даидзеина применом микродијализне методе</p>
<p><b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b> Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл. Докторска дисертација кандидаткиње Ане Томас Петровић посвећена је испитивању фармакокинетику левофлоксацина и даидзеина у плазми, интерстицијалној течности попречно пругастог мишића, узорцима органа и ткива, као и интеракцији ове две супстанце у <i>in vitro</i> условима,</p>

на нивоу пасивне дифузије и утицаја на осетљивост клиничких изолата бактерија, и *in vivo* условима на анималном моделу.

Докторска дисертација је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 150 страница. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 7 поглавља: увод, циљеви и хипотезе, материјал и методе, резултати, дискусија, закључак и литература. Дисертација садржи 6 слика, 20 графикана, 35 табела и 9 схема. Литература са 248 референци у складу је са важећим правилима за цитирање. На почетку докторске дисертације дата је кључна документација са изводом на српском и енглеском језику.

## **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

**Наслов** докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан, у складу са главним садржајем истраживања.

У поглављу **Увод** описана је проблематика и потреба за испитивањем. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. Детаљно је дата теоретска основа за истраживање, са прегледом значаја флуорисаних хинолона у терапији, оптимизацији дозирања применом фармакокинетских испитивања, актуелности и значаја имплементације микродијализне методе, проблема резистенције на флуорохинолоне и утицаја који супстанце природног порекла, са фокусом на даидзеин, могу имати на осетљивост бактерија на флуорохинолоне. Образложена је потреба за одређивањем концентрација левофлоксацина и даидзеина у ткиву, на самом месту инфекције, што је и фокус истраживања у склопу докторске дисертације.

Комисија сматра да увод пружа свеобухватан и савремен преглед проблематике којом се истраживање бави. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњене потребе за истраживањем.

У поглављу **Циљеви и хипотезе** истраживања јасно су дефинисани основни циљеви истраживања који омогућају доношење конкретних закључака. Основни циљеви истраживања засновани су на имплементацији микродијализне методе за испитивање присуства даидзеина у интерстицијалној течности мишићног ткива узоркованог микродијализном методом, испитивању утицаја даидзеина на интерстицијалне и ткивне концентрације левофлоксацина, утицају комбинације даидзеина и левофлоксацина на биохемијске и хистолошке параметре токсичности. Такође, дисертација има за циљ одређивање утицаја даидзеина на осетљивост бактерија на левофлоксацин као и вредности фармакокинетских/фармакодинамских индекса повезаних са ефикасношћу левофлоксацина примењеног заједно са даидзеином.

Хипотезе су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања, логичне и засноване на добро аргументованим основама. Комисија сматра да су циљеви истраживања јасно и прецизно дефинисани, а хипотезе постављене адекватно у односу на циљеве истраживања, те у потпуности усклађени са формулацијама наведеним у пријави теме докторске дисертације.

У поглављу **Материјал и методе**, детаљно су описане све процедуре и експерименти спроведени у склопу истраживања. Технике за спровођење сакупљања узорака интерстицијалне течности бутног мишића, уз конкомитанто узорковање пуне крви, и последично одвајање плазме, као и сакупљање узорака ткива и органа, наведене су детаљно, и омогућавају поновљивост истраживања. Описана је успешна имплементација микродијализне методе за узорковање интерстицијалне течности попречно-пругастог мишића и последично мерење слободних, фармаколошки активних концентрација испитиваних супстанци. Развијена метода високоосетљиве течне хроматографије за квантификацију анализата у узорцима плазме, ткива, органа и дијализата описана је детаљно. Примењене методе за испитивање утицаја даидзеина на осетљивост бактерија на левофлоксацин прикладне су за процену испитиване интеракције. Описане статистичке методе примењене у анализи података укључују некомпартманску фармакокинетску анализу, и стандардне методе за одређивање статистичке значајности при поређењу различитих испитаних група.

Комисија сматра да су примењене методе истраживања описане јасно и детаљно чиме се у потпуности омогућава поновљивост експеримената. Изабране методе статистичке обраде података су адекватне и примерене истраживачком задатку. Комисија сматра да је избор коришћених метода испитивања адекватан што обезбеђује добијање у потпуности поузданих резултата у складу са постављеним циљевима дисертације.

Поглавље **Резултати** описује најважније резултате проистекле у оквиру сваког појединачног циља истраживања. Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и концизно приказани табеларно, у виду схема и графички. Сви прикази праћени су јасним пратећим текстуалним тумачењима. Резултати произлазе из примењених метода уз коришћење адекватних статистичких метода. Добијени резултати у оквиру ове дисертације дају оригиналан допринос разумевању потребе за унапређењем стандардних фармакокинетских испитивања применом микродијализне методе. Резултати су указали да је

микродијализа метода која је успешно имплементирана за узорковање и последично одређивање концентрација даидзеина и левофлоксацина на самом месу инфекције, показују на утицај који примена даидзеина има на фармакокинетику левофлоксацина, и осетљивост бактерија на левофлоксацин. Искључени су неповољни ефекти конкомитантне примене даидзеина и левофлоксацина на параметре токсичности. Испитивања дифузије левофлоксацина и даидзеина кроз мембране, и испитивања интеракције на нивоу транспортних протеина помажу у тумачењу резултата добијених током испитивања на анималном моделу.

Комисија сматра да су резултати приказани на систематичан и прегледан начин, логичним редоследом и да су свеобухватни и јасно интерпретирани.

У поглављу **Дискусија**, дато је појашњење добијених резултата испитивања као и поређење са савременим, актуелним и релевантним резултатима других истраживања.

Дискусија је написана јасно, кандидаткиња аргументовано и критички анализира резултате истраживања упоређујући их са релевантним наводима из литературе. Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на изврсно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

Комисија сматра да је дискусија добијених резултата свеобухватна, критички постављена и уверљива. Прецизно су истакнуте сличности и разлике између резултата добијених у дисертацији и актуелних података из литературе.

У поглављу **Закључак**, на основу добијених резултата и дискусије изведени су јасни и концизни, научно засновани и поуздани закључци. Комисија сматра да закључци произлазе из постављених циљева, примењених метода и резултата истраживања.

Поглавље Литература садржи списак 248 литературних навода цитираних по Ванкуверским правилима на адекватан начин. Избор референци је актуелан и примерен предмету истраживања ове дисертације.

**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. **Tomas A**, Stilinović N, Sabo A, Tomić Z. Use of microdialysis for assessment of fluoroquinolone pharmacokinetics in the clinical practice. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019; 131:230-42. (M21)
2. Tomić Z, **Tomas A**, Vukmirović S, Mikov M, Horvat O, Tomić N, Sabo A. Do We Bury Antibacterials When Launching? Cefaclor Example. *J Pharm Sci*. 2016;105(3):1295-300. (M22)
3. Sabo A, **Tomas A**, Tomić N, Popović R, Mikov M, Horvat O, Tomić Z. Pharmacokinetic /pharmacodynamic based dosing of ciprofloxacin in complicated urinary tract infections. *Bangladesh J Pharmacol*. 2015;10:621-6. (M23)
4. Popović R, Tomić Z, **Tomas A**, Anđelić N, Vicković S, Jovanović G, Bukumirić D, Horvat O, Sabo A. Five-year surveillance and correlation of antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria at an intensive care unit in Serbia. *Journal of Chemotherapy*. 2020; (M23)
5. **Tomas A**, Paut Kusturica M, Tomić Z, Horvat O, Milovic M, Trifunović J, Sabo A. Significance of mutant selection window and mutant prevention concentration concepts: a review. II International conference on Antibiotic Resistance, Costa da Caparica (Lisbon), Portugal, 12 - 15 June 2017. (M34)
6. **Tomas A**, Tomić Z, Stilinović N, Horvat O, Paut Kusturica M, Stanimirov B, Sabo A. Dose optimization of antibacterials: plasma vs. tissue concentrations. Scientific Symposium of the Austrian Pharmacological Society (APHAR) (23; Innsbruck; 2017) (M34)
7. Stilinović N, **Tomas A**, Vukmirović S, Rašković A, Sabo A, Tomić Z. Primena mikrodijaliznog metoda u određivanju tkivnih koncentracija antibiotika. 14. KONGRES FARMAKOLOGA SRBIJE, sa međunarodnim učešćem, 18-21. Septembar 2019, Novi Sad, Srbija (M34)
8. **Tomas A**, Stilinović N, Horvat O, Kusturica Paut M, Sabo A, Tomić Z. In vivo primenjivost farmakokinetičkih determinanti razvoja rezistencije na antibiotike. 14. KONGRES

#### **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

Резултати докторске дисертације указују на успешну имплементацију микродијализне методе, која се са високом поузданошћу може користити за узорковање интерстицијалне течности периферних ткива, како за антибиотике, тако и за једињења природног порекла, конкретно даидзеин. Након пероралне примене, узорковања плазме и примене микродијализе, показано је да се левофлоксацин и даидзеин дистрибуишу у мишићно ткиво, са индексом дистрибуције у ткива од 0,8 и 0,35. Концентрације даидзеина у ткиву мишића након пероралне примене нису довољно високе да би се гарантовано постигла модификација осетљивости бактерија на левофлоксацин, стога су потребна даља истраживања у правцу развоја напредних формулација којима би се обезбедиле високе концентрације даидзеина на месту инфекције. Даидзеин је утицао на фармакокинетику левофлоксацина у плазми, интерстицијалном ткиву мишића као и у хомогенатима ткива. Даидзеин је довео до повећања слободних концентрација левофлоксацина у мишићу, мозгу, смањивши излучивање левофлоксацина у урин и довео до повећања концентрација левофлоксацина у фецесу. Примећена интеракција највероватније је последица утицаја даидзеина на транспортне протеине укључене у апсорпцију, дистрибуцију и екскрецију левофлоксацина, јер је у првој фази истраживања искључена могућност неповољне интеракције даидзеина и левофлоксацина на нивоу пасивне дифузије. Такође, чињеница да не долази до потпуног еквилибријума између слободних концентрација левофлоксацина у плазми и мишићу, потврђује укљученост других механизма сем пасивне дифузије у процес дистрибуције левофлоксацина. Заједничка примена даидзеина и левофлоксацина није имала негативан утицај на биохемијске и хистолошке параметре токсичности. Није забележен пораст вредности биохемијских параметара функције јетре и бубрега нити нарушавање ткивне архитектонике ових органа. Даидзеин је повећао осетљивост тестираних бактерија на левофлоксацин и вредности фармакокинетско/фармакодинамских индекса ефикасности левофлоксацина што иде у прилог даљим испитивањима даидзеина у правцу развоја ефлукс инхибитора са високим транслационим потенцијалом.

**Комисија сматра да су формулисани закључци логично изведени из добијених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања.**

#### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

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

Кандидаткиња Ана Томас Петровић показала је систематичан научно-истраживачки приступ анализи великог броја добијених резултата. Резултати истраживања су у складу са постављеним циљевима, приказани су логичним редоследом и продискутовани критички, на адекватан начин. Графички прикази, схеме и табеле доприносе прегледности и ситематичности резултата. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих литературних података, на прикладан начин анализирани и логички повезани са доступном литературом.

**Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.**

#### **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ 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 у потпуности написана у складу са предложеним истраживањима и образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе Докторска дисертација садржи све неопходне елементе оригиналног научног рада на основу којих би се истраживање могло поновити. Дисертација је написана концизно, разумљиво и резултат је самосталних истраживачких напора кандидаткиње.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци Докторска дисертација даје оригиналан научни допринос у имплементацији микродијализне методе за одређивање концентрација не само антибиотика, већ и даидзеина, на самом месту инфекције. Такође, дисертација указује на способност даидзеина да утиче на осетљивост бактерија на левофлоксацин, и по први пут показује да даидзеин утиче на фармакокинетику левофлоксацина, на основу концентрација измерених у плазми, интерстицијалној течности попречно-пугастиг мишића,

узорцима органа и ткива. У дисертацији је такође испитан утицај даидзеина на пролаз левофлорксацина кроз мембране пасивном дифузијом, што пружа увид у могуће механизме којима даидзеин мења фармакокинетику левофлорксацина, указујући на укљученост транспортних протеина у овај процес. Добијени резултати отварају једно ново поглавље у истраживању нових могућности лечења бактеријских инфекција, што ову дисертацију чини изузетно вредном.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања  
Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања

#### **Х ПРЕДЛОГ:**

Докторска дисертација кандидата Ане Томас написана је јасно и прегледно. Велики број литературних навода не оптерећује текст, већ појашњава и наводи ка циљевима истраживања у уводу, док помаже објашњењу резултата у дискусији. Хомогеност текста показује да кандидат изврсно познаје проблематику као и способност кандидата да на оптималан начин користи расположиве литературне ресурсе што је од изузетног значаја.

Метода која је коришћена за одређивање фармакокинетику антибиотика у ткивима је нова на нашим просторима, и њено увођење у праксу је од изузетног значаја код лечења како некомплицованих, а нарочито комплицованих бактеријских инфекција, где је фармакокинетика антибиотика променљива, а концентрација антибиотика на месту инфекције од изузетног значаја за терапијски исход, и преживљавање пацијената нпр са сепсом. Комбиновање са супстанцама које могу да повећају осетљивост бактерија на антибиотике је због тога нарочито интересантно.

Све ово чини докторску дисертацију кандидата Ане Томас изузетно значајном, и велики је допринос науци као подстрек даљим истраживањима фармакокинетику антибиотика на месту инфекције у лечењу тешких бактеријских инфекција.

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

- **да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана**
- да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни односно измени) или да се докторска дисертација одбија

датум: 05.03.2021.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ  
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Ана Сабо** – председник  
редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду

---

2. **Проф. др Зденко Томић** – члан  
редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду

---

3. **Проф. др Маја Караман** – члан  
редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду

---

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.

