

ПРИМЉЕНО	19. 11. 2019			
Орг. јед.	Ој	Број	Број	Број
05	19 110/1-1			

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-754/18 од 02.10.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др **Адмира Шабановића**, под називом:

**“ Анализа повезаности тренда потрошње антибиотика и резистенције
микроорганизама”**

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник
2. **Проф. др Дејан Баскић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и Имунологија, члан
3. **Проф. др Гордана Драговић Лукић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи

2. ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др **Адмир Шабановић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др **Адмир Шабановић** рођен је 09.03.1979. године у Бијелом Пољу, општина Бијело Поље, Република Црна Гора. Основну школу и гимназију „Милоје Добрашиновић“

општи смер, завршио је у Бијелом Пољу са одличним успехом. Уписао је Медицински факултет Универзитета у Приштини 1997/98, а завршио 2007 године на Медицинском факултету Универзитета у Нишу са просечном оценом 8.14.

Приправнички стаж обавио је у Дому здравља Бијело Поље од маја 2007 до маја 2008 године. Од 2008. до 2010. год. радио је као лекар опште праксе у хитној медицинској помоћи и истовремено као изабрани доктор за одрасле у Дому здравља Бијело Поље. Специјализацију из Епидемиологије завршио 2014.године на медицинском факултету у Београду. Докторске академске студије уписао школске 2015/16. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија. Положио је усмени докторски испит у јуну 2018. године. Говори немачки и енглески језик, познаје рад на рачунару. Живи и ради у Бијелом Пољу, Црна Гора.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Анализа повезаности тренда потрошње антибиотика и резистенције микроорганизама“

Предмет: Антимикробна резистенција је феномен карактеристичан за микроорганизме, а уобичајено се користи да укаже на губитак осјетљивости на одређени антимикробни лијек који се у пракси најчешће користи у терапији инфекција изазваних одређеним микроорганизмом. Према истраживању које је спровела Светска Здравствена Организација у тринеаст земаља јужне и југоисточне Европе, Црна Гора нашла се на другом месту по укупној потрошњи антибиотика. Чињеница је међутим да су неки антибиотици, након дугогодишње употребе, имали јако велики утицај на одређене бактерије за настанак специфичног типа резистенције, док неки антибиотици су имали занемарљив утицај или га уопште нису имали. У Црној Гори нема адекватних података о преваленцији резистентних сојева, као ни о учесталости обољења изазваних овим сојевима. Нијесу рађене ни студије корелације употребе антибиотика и тренда бактеријске резистенције. Нема истраживања која се баве утицајем тренда потрошње антибиотика и антибиотске резистенције на морбидитетну и морталитетну структуру заразних обољења. Стога је анализа повезаности тренда потрошње антибиотика и резистенције бактерија од кључне важности за разумевање улоге појединих антибиотика, јер је антимикробна резистенција, у овом тренутку један од глобалних јавно-здравствених приоритета.

Хипотезе:

Х₁: Тренд потрошње антибиотика у Црној Гори има узлазни карактер у последњих 10 година

X₂: Тренд бактеријске резистенције, од 1999 до 2019 године на годишњем нивоу, према типу резистенције, и према изолатима од посебног епидемиолошког значаја, прати тренд потрошње антибиотика;

X₃: Тренд резистенције Ацинетобактера на колистин не прати тренд потрошње колистина;

X₄: Тренд резистенције Псеудомонас-а на имипенем не прати тренд потрошње имипенема са циластатином.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Др Адмир Шабановић је публикувао један рад у целости у међународном часопису категорије M23 у коме је први аутор:

1. Šabanović A, Maksimović N, Stojanović-Tasić M, Bakić M, Grgurević A. Factors associated with depression in patients with diabetes mellitus type 2. *Vojnosanit pregl.* 2018 doi: 10.2298/VSP170328029S. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Појава резистенције међу најважнијим бактеријским патогенима препозната је као главна претња јавном здрављу која погађа људе широм света. Организми отпорни на антибиотике нису се појавили само у болничком окружењу, већ се често идентификују у заједници. Специфичне реакције које су важне за настанак резистенције јесу мутацијске адаптације, набавка генетског материјала или промјена експресије гена, што резултира резистенцијом на готово све антибиотике који су тренутно доступни у клиничкој пракси.

Патогени од посебног интереса за истраживање су: *Escherichia coli* – резистентна на трећу генерацију цефалоспорина (ESBL+), као и на флуорохинолоне. *Klebsiella pneumoniae* – резистентна на трећу генерацију цефалоспорина и на карбапенеме. *Staphylococcus aureus* – резистентан на бета лактамске антибиотике (метицилин). *Streptococcus pneumoniae* – резистентан на пеницилин. *Nontyphoidal Salmonella* - резистентна на флуорохинолоне. *Enterococcus species*. – резистентан на ванкомицин. *Acinetobacter species* - резистентан на карбапенеме, као и на полимиксине (колистин). *Pseudomonas species* – резистентан на карбапенеме. Према извештају Светске Здравствене Организације из 2014 године (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1) проценат *E. Colli* резистентне на трећу генерацију цефалоспорина у земљама Европе кретао се од 5,1% у Финској до 43,3% у Турској. Према истом извору резистенција *Klebsiella-e pneumoniae* на карбапенеме креће се од 0% у Хрватској, Финској, Француској, Данској до 68,2% У Грчкој, односно 26,7% у Италији. Према истраживању које је објављено 2014-те године у часопису *The Lancet* (Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G,

Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014 May;14(5):381-7), Турска је друга земља која је најчешће прописивала бета-лактамске пеницилине, односно прва која је најчешће прописивала цефалоспорине. Према истраживању о прописивању антибиотика у 15 европских земаља из 2006 године (R. H. Vander Stichele et al.), Финска се нашла на првом месту по укупној потрошњи антибиотика у болничким условима, односно на трећем мјесту по укупној болничкој потрошњи цефалоспорина. Државе са малом преваленцијом ESBL+ сојева такође су, према истом истраживању, заузеле високо место по болничкој потрошњи антибиотика (Данска, Белгија, Француска). Иако је Грчка на првом мјесту по укупној болничкој потрошњи антибиотика, потрошња карбапенема не одступа много од других држава (0,2 ДДД/1000 становника/дан) с обзиром на високу преваленцију карбапенем резистентних сојева *Klebsiella-e pneumoniae*. Ако узмемо у обзир да су наведеним државама тестирани углавном инвазивни изолати ESBL+ и карбапенем резистентних сојева, онда се може тврдити да је прописивање антибиотика свакако један од битних фактора у развоју антибиотске резистенције, али не и једини. Други фактори који доприносе развоју антибиотске резистенције су, неодговарајућа употреба (комплијанса), несвјесна изложеност антибиотцима и успорена синтеза нових антибиотика.

Када је у питању повезаност прописивања антибиотика и оболевања од заразних болести, према Goldstein E et al. (*BMC Public Health.* 2019 Aug 19;19(1):1138), повећање стопе прописивања оралних пеницилина за 1 ДДД /1000 становника/дан на годишњем нивоу повезано је са повећањем стопе хоспитализације од септикемије за 0,19 (95% CI (0,02,0,37)) на 10 000 особа у доби од 50 до 64 године, односно од 0,48 на 10 000 лица у доби од 65 до 74 године, и од 0,81 на 10 000 лица у доби од 74 до 84 године. Према истом аутору (Goldstein E, MacFadden DR, Karaca Z, Steiner CA, Viboud C, Lipsitch M. Antimicrobial resistance prevalence, rates of hospitalization with septicemia and rates of mortality with sepsis in adults in different US states. *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Jul;54(1):23-34.), постоји повезаност са високом преваленцијом резистентности *Escherichia coli* на флуорохинолоне и са стопама хоспитализације од септикемије код особа старијих од 50 година и са стопом смртности од сепсе код појединаца у доби од 18 до 84 године.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања:

У Црној Гори нема адекватних података о преваленцији резистентних сојева, као ни о учесталости обољења изазваних овим сојевима. Нијесу рађене ни студије корелације употребе антибиотика и тренда бактеријске резистенције. Нема истраживања која се баве утицајем тренда потрошње антибиотика и антибиотске резистенције на морбидитетну и морталитетну структуру заразних обољења. С обзиром да је веза између резистенције бактерија на антибиотике и потрошње антибиотика зависна од услова под којима се

спроводи здравствена заштита, израда овакве тезе у Црној Гори ће открити нове детерминанте резистенције на антибиотике које до сада нису биле познате.

Циљеви истраживања:

1. Анализирати повезаност тренда потрошње антибиотика и резистенције микроорганизама у Црној Гори периоду од 1999 – 2019 године, као и фактора који утичу на трендове.

2. Анализирати повезаност тренда потрошње антибиотика, и кретања заразних болести у Црној Гори периоду од 1999 – 2019 године.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Многобројна истраживања указују да прекомерна употреба антибиотика један од кључних фактора који узрокују пораст броја резистентних бактеријских сојева, као и повећање морталитета, морбидитета и трошкова лијечења. Фактори који погодују развоју бактеријске резистенције су неодговарајућа употреба (комплијанса), несвјесна изложеност антибиотицима и успорена синтеза нових антибиотика.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Студија је дизајнирана по типу ретроспективне опсервационе епидемиолошке студије трендова.

2.7.2. Популација која се истражује

С обзиром да се ради о подацима на националном нивоу, популација која се испитује је са подручја Црне Горе.

2.7.3. Узорковање

Извор података за анализу биле су базе података микробиолошке лабораторије Института за Јавно Здравље Црне Горе Подгорица, подаци о годишњим националним извјештајима о кретању заразних болести Института за Јавно Здравље Црне Горе, као и база података о потрошњи антибиотика Фонда здравства Републике Црне Горе, Агенције за лекове и медицинска средства Црне Горе (ЦАЛИМС) и Монтефарма. Информисани пристанак пацијента за учешће у студији није био потребан, по правилима добре клиничке праксе, пошто је у питању ретроспективна анализа базе података. Посматрани догађаји од интереса су се одиграли у прошлости. Није постојао ризик од злоупотребе права на приватност самог пацијента, с обзиром на то да ће идентитет пацијента остати тајна током процеса сакупљања и обраде података

Лабораторијске анализе:

Испитивање резистенције извршено је диск- дифузионом методом, док се за детекцију β – лактамаза проширеног спектра, као скрининг метод користи такође диск дифузиона метода, а као потврдни тест користи се комбиновани диск тест и Е – тест.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Из базе података Института за јавно здравље узимаће се подаци о полу, узрасту пацијента који је дао узорак, врсти микробиолошког узорка (уринокултура, брис ране, хемокултура и др.), узимаће се подаци о болничким и ванболничким изолатима. Подаци о потрошњи антибиотика изражени су у ДДД/1000 становника/дан. Приликом обраде података биће коришћена искључиво генеричка (незаштићена) имена антибиотика. Подаци о кретању заразних болести на територији Црне Горе биће изражени укупним бројем оболелих, односно умрлих, сировим стопама инциденције, узрасно – специфичним стопама инциденције, стопама морталитета (сировим и узрасно – специфичним).

Подаци о резистентним сојевима биће изражени:

- укупним процентом типа резистенције у односу на врсту бактерије на годишњем нивоу (преваленцијом резистенције);
- код болничких изолата – густином инциденције, тј. бројем резистентних изолата на одређени антибиотик на 1000 болесничких дана, по годинама;
- код ванболничких изолата – тустином инциденције, тј. бројем резистентних изолата на одређени антибиотик на 1000 становника/дан, по годинама.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка сваког од бактеријских изолата која је потребна да би се открила права стопа резистенције се израчунава на основу следећих параметара: минималне снаге студије од 80%, вероватноће нулте хипотезе од највише 0.05, процењене минималне стопе резистенције грам-негативних ентеробактерија (*Pseudomonas-a* и *Klebsiella-e*) на беталактаме (меропенем) и очекиваних граница поверења око процењене стопе резистенције на нивоу 96%. За израчунавање се користи следећа формула:

$$N = 4 \cdot \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}}\right)^2 \cdot \frac{p \cdot (1-p)}{GP^2}$$

Процењена вредност стопе резистенције *Klebsiella-e* на меропенем је 18.8%, а границе поверења на нивоу од 96% износе $\pm 14\%$. Дакле, потребан број сваког од бактеријских изолата је 119.

2.7.6. Статистичка анализа

Подаци о броју и врсти бактеријских изолата, врсти узоркованог материјала, антимикробној резистенцији и резистентним изолатима од посебног значаја биће изражени методама дескриптивне статистике. За процену корелације између потрошње антибиотика и тренда антимикробне резистенције биће коришћен *Pearson*-ов коефицијент корелације, односно *Spearman* тест за категоријске варијабле. Смер и значајност трендова ће се утврђивати *Man-Kendall* тестом и проценом значајности линеарне регресије на основу анализе варијансе. За утврђивање постојања разлика у просјечним вредностима континуалних варијабли биће коришћен Т-тест у случају нормалне дистрибуције података, и *Wilcoxon* тест за податке који нису нормално дистрибуирани. За процену појединачног утицаја антибиотика на тренд специфичне резистенције и кретања заразних болести биће кориштена вишеструка линеарна регресија.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

С обзиром да свака земља има специфичности када су у питању фактори који утичу на понашање прописивача и настанак резистенције бактерија, анализа података за Црну Гору би допринела разумевању феномена бактеријске резистенције на глобалном нивоу. Очекује се да се утврди да антибиотици са широким спектром дејства услед интензивне употребе имају већи потенцијал да доведу до настанка резистенције појединих бактеријских врста од антибиотика са уским спектром деловања. Резултати истраживања биће бити корисни како за креирање националних смјерница за контролу антибиотске резистенције и прописивања антибиотика, тако и за рутинску примену антибиотика на свим нивоима здравствене заштите. Резултати планираног истраживања биће презентовани у одговарајућим табелама и графиконима.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Студија је замишљена као ретроспективна анализа базе података антимикробне резистенције бактеријских изолата и потрошње антибиотика. За сваки значајни бактеријски изолат биће прикупљено најмање 119 изолата. Такође, утврдиће се утицај прописивања антибиотика на тренд кретања заразних болести у Црној Гори. Смер и значајност трендова ће се утврђивати *Man-Kendall* тестом и проценом значајности линеарне регресије на основу анализе варијансе. Анализа тренда обухватиће период од 1999-2019 године.

Подаци о антибиотској резистенцији и кретању заразних болести у наведеном периоду биће прикупљени у Институту за Јавно здравље Црне Горе. Подаци о

прописивању антибиотика биће прикупљани у Фонду здравства Републике Црне Горе, Агенцији за лекове и медицинска средства Црне Горе (ЦАЛИМС) и Монтефарму.

За процену појединачног утицаја антибиотика на тренд специфичне резистенције и кретања заразних болести биће кориштена вишеструка линеарна регресија.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **проф. др Слободана Јанковића**, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Кргујевцу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом. **Проф. др Слободан Јанковић** поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно-наставног подмлатка.

3.1. Компетентност ментора (навести радове предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације)

1. Djordjević Z, Folić M, Ninković V, Vasiljević D, **Janković S**. Antimicrobial susceptibility among urinary Escherichia coli isolates from female outpatients: age-related differences. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(3):245-250.
2. Kalaba M, Kosutic J, Godman B, Radonjic V, Vujic A, **Jankovic S**, Srebro D, Kalaba Z, Stojanovic R, Prostran M. Experience with developing antibiotic stewardship programs in Serbia: potential model for other Balkan countries? *J Comp Eff Res*. 2018;7(3):247-258.
3. Đorđević Z, Folić M, **Janković S**. Community-acquired urinary tract infections: Causative agents and their resistance to antimicrobial drugs. *Vojnosanit Pregl*. 2016;73(12):1109-15.
4. Djordjevic ZM, Folic MM, **Jankovic SM**. Previous Antibiotic Exposure and Antimicrobial Resistance Patterns of Acinetobacter spp. and Pseudomonas aeruginosa Isolated from Patients with Nosocomial Infections. *Balkan Med J*. 2017;34(6):527-533.
5. Djordjevic ZM, Folic MM, **Jankovic SM**. Correlation between cefepime utilisation and Pseudomonas aeruginosa resistance rates to β -lactams and carbapenems in patients with healthcare-associated infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;13:60-64.
6. Djordjevic ZM, Folic MM, **Jankovic SM**. Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *J Infect Public Health*. 2017;10(6):740-744.

7. Djordjevic ZM, Folic MM, Folic ND, Gajovic N, Gajovic O, **Jankovic SM**. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(10):1073-1080.
8. Djordjević ZM, Folić MM, Gavrilović J, **Janković SM**. Risk factors for healthcare-acquired urinary tract infections caused by multi-drug resistant microorganisms. *Srp Arh Celok Lek*. 2016;144(9-10):490-6.
9. Pavlovic RR, **Jankovic SM**. Inverse correlation of *Acinetobacter* spp. resistance rate and ciprofloxacin utilization. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(3):273-5. doi: 10.1038/ja.2013.123.
10. Djordjevic Z, Folic M, Ruzic Zecevic D, Ilic G, **Jankovic S**. Risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a tertiary care hospital in Serbia. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(9):686-90.
11. Djordjevic Z, Folic MM, Zivic Z, Markovic V, **Jankovic SM**. Nosocomial urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species: sensitivity to antibiotics and risk factors. *Am J Infect Control*. 2013;41(12):1182-7.
12. **Jankovic SM**, Radonjic V. Utilization rate of carbapenems at intensive care units is not major determinant of gram-negative bacteria resistance to these antibiotics. *J Infect*. 2007;55(5):480-1.

4. Научна област дисертације

Медицина, Клиничка и експериментална фармакологија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести,
2. **Проф. др Дејан Баскић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и Имунологија,
3. **Проф. др Гордана Драговић Лукић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија.

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова Комисија је закључила да кандидат **др Адмир Шабановић** испуњава све услове прописане Статутом Факултета и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације;
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна;
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација кандидата **др Адмира Шабановића** показати да је анализа повезаности тренда потрошње антибиотика и резистенције бактерија од кључне важности за разумевање улоге појединих антибиотика, јер је антимикробна резистенција, у овом тренутку један од глобалних јавно-здравствених приоритета.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Адмира Шабановића, под називом: „Анализа повезаности тренда потрошње антибиотика и резистенције микроорганизама“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник



2. **Проф. др Дејан Баскић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и Имунологија, Члан



3. **Проф. др Гордана Драговић Лукић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија, члан



У Крагујевцу, 17.10.2019. године