

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKE STUDIJE

Na osnovu člana 94. Statuta i predloga Komisije za poslediplomske studije, Nastavno-naučno veće Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na sednici održanoj 24.11.2011. godine, donelo je odluku o imenovanju Komisije za ocenu ispunjenosti uslova za kandidata diplomiranog farmaceuta Emila Jakovljevića i naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije pod naslovom **“Prospektivna studija upotrebe antibiotika i stanja bakterijske rezistencije kod hospitalizovane dece”**.

Posle uvida u priloženi materijal i analize predmeta i cilja istraživanja, Komisija u sastavu: doc. dr Katarina Ilić, prof. dr Georgios Konstantinidis i prof. dr Slobodan Janković, podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

A. Biografija kandidata

Emil Jakovljević rođen je 6. marta 1980. godine u Novom Sadu, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je školske 1999/2000. godine. Diplomirao je juna 2006. godine sa prosečnom ocenom tokom studiranja 8,65 odbranivši diplomski rad pod naslovom *“Hmelj, *Humulus lupulus* L.”* na Institutu za botaniku sa ocenom 10. Stručni ispit za diplomirane farmaceute pri Ministarstvu Zdravlja Republike Srbije Emil Jakovljević položio je jula 2007. godine.

Tokom prve polovine 2005. godine na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta Otago, Dunedin, Novi Zeland, kao gostujući student, učestvovao je u izvođenju projekta *“The influence of 3 α -7 α -dihydroxy-12-oxo-5 β -cholanate on gliclazide and glucose intestinal permeation in diabetic rats”*, koji je vodio prof. dr Momir Mikov. Na istom Univerzitetu februara 2005. godine završio je i kurs o radu na oglednim životinjama.

Od aprila 2007. godine Emil Jakovljević radi u ugovorno-istraživačkoj organizaciji (*Contract Research Organization, CRO*) *Accelsiors* d.o.o. gde od početka 2009. godine rukovodi odeljenjem zaduženim za uspešno postavljanje, pokretanje i usklađivanje novih kliničkih ispitivanja

sa važećom regulativom. Od 2007. godine pohađao je veći broj predavanja i treninga iz oblasti kliničkih ispitivanja i dobre kliničke prakse.

Poslediplomske doktorske studije na Katedri za farmakologiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu upisao je školske 2007/08. godine. Od septembra 2008. godine pod mentorstvom doc. dr Katarine Ilić bavi se istraživanjem upotrebe antibiotika i rezistencije bakterijskih sojeva u pedijatrijskoj populaciji.

Govori engleski i nemački jezik.

Do sada je objavio 1 rad u celini i 3 saopštenja na međunarodnim kongresima.

B. Spisak objavljenih radova

1. Mikov M, Raskovic A, Jakovljevic E, Dudvarski D, Fawcett JP. Influence of the bile salt sodium 3alfa,7alfa-dihydroxy-12-oxo-5beta-cholanate on ampicillin pharmacokinetics in rats. Asia J Drug Metab Pharmacokinet. 2005;5(3):197-200.
2. Raskovic A, Mikov M, Jakovljevic E, Kuhajda K, Kevresan S. Synthetic bile acid sodium salt of 3alfa-7alfa-12-keto-5-beta cholanate (MKC) influence on insulin hypoglycaemic effect in normal and diabetic rats. 7th Conference on Formulation and Delivery of Bioactives, University of Otago, 17-18 February 2005.
3. Mikov M, Goločorbin-Kon S, Al-Salami H, Lee HJ, Kuhajda K, Kevrešan S, Rašković A, Jakovljević E. Presystemic metabolism by gut and gut microflora - the significance for pharmacotherapy. 12th Serbian Congress of Pharmacologists & 2nd Serbian Congress of Clinical Pharmacology with international participation, Abstractbook pp. 3. Palić, Serbia, May 9-12, 2007.
4. Mikov M, Boni NS, Al-Salami H, Kuhajda K, Kevrešan S, Rašković A, Jakovljević E, Goločorbin-Kon S, Fawcett JP. Bioavailability and hypoglycaemic activity of the semisynthetic bile acid salt, sodium 3alfa-7alfa-dihydroxy-12-oxo-5beta-cholanate, in healthy and diabetic rats. 12th Serbian Congress of Pharmacologists & 2nd Serbian Congress of Clinical Pharmacology with International Participation, Abstractbook pp. 50. Palić, Serbia, May 9-12, 2007.

C. Obrazloženje teme doktorske disertacije

1. Naučna oblast

Farmakologija, farmakoepidemiologija.

2. Predmet naučnog istraživanja

Prevelika i neracionalna upotreba antimikrobnih lekova smatra se glavnim uzrokom pojave bakterijske rezistencije (*Melander*, 2000; *Ekins-Daukes*, 2003; *Quick*, 2001; *Krivoy*, 2007) i u korelaciji je sa učestalošću rezistentnih sojeva bakterija (*Quinonez-a*, 2004.). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) propisivanje penicilina dečijoj populaciji od 1980-1992. godine poraslo je za 48%, dok se rezistencija sojeva *Streptococcus pneumoniae* na penicilin povećala za oko 40%. Tokom približno istog perioda u Finskoj upotreba eritromicina smanjila se za oko 40%, što je doprinelo smanjenju rezistencije *Streptococcus-a* grupe A na ovaj antibiotik (*Seppala*, 1997.). Na pojavu rezistentnih sojeva bakterija pored korišćenja antibiotika u cilju prevencije i lečenja utiče i unošenje putem hrane i vode (*FAAIR*, 2002; *Livermore*, 2003; *Zaidi*, 2005; *Lutter*, 2005). Zemlje Evropske Unije, koje uglavnom sprovode evidenciju i kontrolu upotrebe antibiotika, ističu kao poseban problem preobimnu upotrebu antibiotika kod dece. Tako u Italiji, prema navodima *Resi*-ja i saradnika iz 2003. godine, dečijoj populaciji je bilo namenjeno 52,9% od ukupnog broja propisanih antibiotika. U zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama je problem velike upotrebe antibiotika dodatno uvećan usled nedovoljne kontrole sprovođenja zakonskih mera kojima je zabranjena slobodna kupovina i primena antibiotika bez lekarskog recepta i nadzora.

Rezultati SENTRY programa (*The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*) koji obuhvata podatke sa 3 kontinenta, ukazuju na postojanje značajnih regionalnih varijacija u stanju bakterijske rezistencije kod dece (*Hoban*, 2001). Antimikrobni lekovi ordiniraju se deci na svim nivoima zdravstvene zaštite i na svim odeljenjima. Bakterijska rezistencija značajno produžava hospitalizaciju dece, olakšava širenje zaraze i stvaranje multirezistentnih sojeva i poskupljuje lečenje (*Brinsley*, 2005). Utvrđeno je da su patogene bakterije izolovane kod hospitalizovane dece rezistentnije u odnosu na one izolovane u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (*Krivoy*, 2007; *Fritzsche*, 2005; *Al-Tawfiq*, 2006), kao i da postoje značajne razlike u procentu rezistencije istog soja bakterije među bolnicama, kao i odeljenjima iste bolnice (*Huang i sar.*, 2002.).

Kako je problem bakterijske rezistencije globalnih razmera, u cilju racionalnije upotrebe antibiotika Svetska zdravstvena organizacija (SZO; *World Health Organization, WHO*) nalaže kompletnu analizu upotrebe antibiotika, određivanje uzročnika infekcija i njihove osetljivosti na antibiotike, kreiranje mapa rezistencije i utvrđivanje puteva širenja rezistentnih sojeva, kao i

davanje preporuka za prevenciju nastanka i daljeg širenja multirezistentnih sojeva bakterija u jednoj stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi (WHO, 2001). Generalno, praćenje upotrebe antibiotika i bakterijske rezistencije na nacionalnom i internacionalnom nivou neophodno je u cilju smanjenja rezistencije bakterija.

3. Naučna zasnovanost teme

Istraživanja bakterijske rezistencije pokazuju značajne geografske razlike, tako da je za razvoj odgovarajuće strategije za suzbijanje ovog problema značajno praćenje upotrebe antibiotika na lokalnom nivou, utvrđivanje rezistencije bakterija kao i otkrivanje faktora koji dovode do njenog povećanja. Od posebnog značaja su rezultati prospektivnih istraživanja, koji daju uvid u aktuelno stanje rezistencije, što je neophodno za sprovođenje efikasnih mera borbe protiv ovog problema. U Srbiji je sproveden mali broj prospektivnih studija o rezistenciji bakterija izolovanih kod odraslih pacijenata, dok je broj istraživanja u pedijatrijskoj populaciji gotovo zanemarljiv. Imajući u vidu regionalne varijacije u bakterijskoj rezistenciji, ovakve studije su veoma značajne za racionalnu primenu antibiotika, skraćanje vremena i smanjenje troškova lečenja, kao i za usporeenje razvoja rezistentnih sojeva bakterija.

4. Ciljevi istraživanja

- Ispitati ukupnu upotrebu, upotrebu određenih klasa, kao i pojedinačnih antibiotika (AB) na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine (IZZZDIOV);
- Utvrditi procenat rezistencije na AB uzročnika najčešćih infekcija na IZZZDIOV, kao i razlike u bakterijskoj rezistenciji po bolničkim odeljenjima/klinikama, uzrastu, polu, vrsti bolesničkog materijala i godišnjim dobima.

5. Metodologija naučnog istraživanja

Prospektivna jednogodišnja observaciona farmakoepidemiološka studija sprovodiće se na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine (IZZZDIOV) u Novom Sadu (zdravstvenoj pedijatrijskoj ustanovi tercijarnog nivoa), nakon dobijanja saglasnosti Etičkog odbora ustanove. Starost pacijenta i pol biće prikupljeni bez podataka o identitetu pacijenta, te informisani pristanak pacijenata neće biti potreban. Po Odeljenju/Službi IZZZDIOV, biće prikupljeni podaci u mesečnim intervalima o:

- **Vrsti i obimu ordiniranih antibiotika** iz centralne bolničke apoteke iz lista trebovanja. Antibiotici će biti klasifikovani prema **anatomsko-terapijsko-hemijskom** (ATC) klasifikacionom sistemu SZO i biće korišćena isključivo njihova generička (nezaštićena) imena.

- **Broju bolesničko obstrbnih dana** iz Službe za socijalnu medicinu IZZZDIOV.
- **Osetljivosti uzročnika bakterijskih infekcija na testirane antibiotike** iz Centra za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine na osnovu rezultata biograma i antibiograma bakterija izolovanih iz bolesničkog materijala poslatog sa IZZZDIOV (urin, krv, stolica, sputum, različite vrste briseva, itd.). Osetljivost bakterija izolovanih iz bolesničkog materijala na antimikrobne lekove biće ispitivana merenjem zone inhibicije *Kirby-Bauer* disk-difuzionom metodom, primenom standardnih setova antibiotika za određene bakterijske vrste.

Statistička analiza

Podaci o bakterijskoj rezistenciji biće analizirani pomoću programa *WHONET* (WHO, 2001; *Stelling*, 1997; *O'Brien*, 1995). Upotreba AB u težinskim jedinicama (mg, g, broj tableta i sl.) biće iskazana u Definisanim Dnevnim Dozama (DDD) na 100 Bolesničko-Obstrbnih Dana (BOD) (DDD/100 BOD) i analizirana *MedCalc* softverom (verzija 11.4.2.0.). Za testiranje razlika u zastupljenosti rezistentnih i multirezistentnih sojeva biće korišćen *Chi-kvadrat* test i *Fisher's exact* test. *p* vrednost manja od 0,05 biće smatrana statistički značajnom.

6. Literatura

1. Al-Tawfiq JA. Antibiotic resistance of pediatric isolates of *Streptococcus pneumoniae* in a Saudi Arabian hospital from 1999 to 2004. *Med Sci Monit.* 2006 Nov;12(11):CR471-5.
2. Brinsley KJ, Sinkowitz-Cochran RL, Cardo DM; CDC Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance Team. Assessing motivation for physicians to prevent antimicrobial resistance in hospitalized children using the Health Belief Model as a framework. *Am J Infect Control.* 2005 Apr;33(3):175-81.
3. Ekins-Daukes S, McLay JS, Taylor MW, Simpson CR, Helms PJ. Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 July; 56(1): 92–95.
4. FAAIR Scientific Advisory Panel. Policy Recommendations. *Clin Infect Dis* 2002; 34(Suppl 3):S76–7.
5. Fritzsche M, Ammann RA, Droz S, Bianchetti MG, Aebi C. Changes in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing urinary tract infections in hospitalized children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Mar;24(3):233-5.

6. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32 Suppl 2:S81-93.
7. Huang SS, Labus BJ, Samuel MC, Wan DT, Reingold AL. Antibiotic resistance patterns of bacterial isolates from blood in San Francisco County, California, 1996-1999. *Emerg Infect Dis*. 2002 Feb;8(2):195-201.
8. Krivoy N, El-Ahal WA, Bar-Lavie Y, Haddad S. Antibiotic prescription and cost patterns in a general intensive care unit. *Pharmacy Practice* 2007;5(2):67-73.
9. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(Suppl 1):S11-23.
10. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Oct;159(10):924-8.
11. Melander E, Ekdahl K, Jönsson G, Mölstad S. Frequency of penicillin-resistant pneumococci in children is correlated to community utilization of antibiotics. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Dec;19(12):1172-7.
12. O'Brien TF, Stelling JM. WHONET: an information system for monitoring antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 1995 Apr-Jun;1(2):66.
13. Quick D. Essential drug concept and the role of WHO in the promotion of rational drug use. World Health Organization, International Paediatrics Association, September, 2001.
14. Quinonez JM. The Continuing Saga of Antimicrobial Resistance. Highlights of 2004 National Conference and Exhibition (American Academy of Pediatrics). Medscape, 2004. Medscape Web Site. Dostupno na URL: <http://www.medscape.org/viewarticle/495300>. Datum pristupa 04.04.2011.
15. Resi D, Milandri M, Moro ML; Emilia Romagna Study Group On The Use Of Antibiotics In Children. Antibiotic prescriptions in children. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Aug;52(2):282-6.
16. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A

streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med. 1997 Aug 14;337(7):441-6.

17. Stelling JM, O'Brien TF. Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. Clin Infect Dis. 1997 Jan;24 Suppl 1:S157-68.
18. World Health Organization: WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. World Health Organization, Switzerland, Geneva, 2001.
19. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. Lancet. 2005 Mar 26-Apr 1;365(9465):1175-88.

7. Očekivani rezultati

Očekuje se:

- Postojanje razlika u obimu i vrsti ordiniranih AB prema godišnjim dobima i Klinikama/Odeljenjima IZZZDIOV uslovljene vrstom i težinom oboljenja koja se leče na pojedinačnim Klinikama.
- Veća upotreba AB novije generacije, zbog težine kliničkih slučajeva dece koja se primaju na lečenje u Univerzitetskoj dečijoj bolnici.
- Visok procenat rezistencije i multirezistencije bakterija izolovanih iz materijala pacijenata hospitalizovanih na IZZZDIOV, pozitivna korelacija između upotrebe AB i stanja rezistencije na IZZZDIOV, kao i postojanje razlika u procentu rezistencije bakterijskih sojeva između pojedinačnih Klinika ove stacionarne ustanove.

Smatramo da će podaci o upotrebi antibiotika, osetljivosti izolovanih bakterija i širenju multirezistentnih bakterijskih sojeva doprineti boljem sagledavanju problema bakterijske rezistencije na antibiotike i boljoj identifikaciji efikasnih antibiotika u hitnim slučajevima kada je neophodna empirijska terapija hospitalizovane dece.

D. Zaključak

Na osnovu podataka koje je kandidat Emil Jakovljević naveo u prijavi doktorske disertacije i pregleda dostupne literature, Komisija smatra da je predložena tema doktorske disertacije naučno zasnovana.

Predmet proučavanja ove doktorske disertacije predstavljaće upotreba antibiotika kod dece i stanje bakterijske rezistencije u stacionarnoj pedijatrijskoj zdravstvenoj ustanovi tercijarnog nivoa. Preobimna upotreba antibiotika je glavni uzročnik konstantnog povećanja udela rezistentnih bakterijskih sojeva, čemu se u Srbiji ne posvećuje dovoljno pažnje. Povećanje bakterijske rezistencije otežava, produžava i poskupljuje lečenje, dok duža hospitalizacija dodatno pogoduje širenju patogenih sojeva bakterija. Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, kao referentna pedijatrijska zdravstvena ustanova tercijarnog tipa, s obzirom na godišnji broj hospitalizacija, različit uzrast dece i različitu patologiju pogodna je za ovakvu studiju. Ciljevi i metodologija studije su u skladu sa međunarodnim preporukama i smernicama SZO.

U Srbiji nema dovoljno podataka o upotrebi antibiotika i stanju bakterijske rezistencije u pedijatrijskoj populaciji. Stoga je ova doktorska disertacija posebno značajna i korisna za efikasniju empirijsku primenu antibiotika kod hospitalizovane dece u tercijarnim stacionarnim zdravstvenim ustanovama u Srbiji.

Prema mišljenju članova Komisije tema doktorske disertacije je aktuelna i opravdana. Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću da Emilu Jakovljeviću odobri izradu ove doktorske disertacije pod izmenjenjim naslovom “Prospektivna studija upotrebe antibiotika i stanja bakterijske rezistencije kod hospitalizovane dece”.

Beograd,
07.12.2011.

Članovi Komisije:

Dr sci. Katarina Ilić, docent
Farmaceutski fakultet u Beogradu

Dr sci. Georgios Konstantinidis, vanredni profesor
Medicinski fakultet u Novom Sadu

Dr sci. Slobodan Janković, redovni profesor
Medicinski fakultet u Kragujevcu