

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)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

1. Датум и орган који је именовao комисију
14.10.2015.године, Наставно – научно веће Медицинског факултета у Новом Саду
2. 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:
 - 1) **Проф. др Весна Милошевић**, редовни професор, ужа научна област Микробиологија са паразитологијом и имунологијом, изабрана у звање редовног професора 26.1.2012. године, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Институт за јавно здравље Војводине, председник комисије
 - 2) **Доц. др Божана Николић**, доцент, ужа научна област Фармација, изабрана у звање доцента 25.1.2015. године, Катедра за фармацију, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
 - 3) **Проф. др Весна Лалошевић**, редовни професор, ужа научна област Ветеринарска микробиологија и заразне болести, изабрана у звање редовног професора 1.8.2013. године, Департман за ветеринарску медицину, Пољопривредни факултет, Универзитет у Новом Саду

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме:
Тијана (Славко) Савковић
2. Датум рођења, општина, држава:
23.4.1981.године; Ријека, општина Ријека, Хрватска
3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив:
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, студије фармације, дипломирани фармацеут

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:
Година уписа: 2009. Студијски програм: јавно здравље.
5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

„Имунохроматографски тест у диференцијалној лабораторијској дијагностици туберкулозе плућа“

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација је прегледно написана на 95 страна. Садржи све неопходне делове научног рада. Докторска дисертација садржи 15 слика, 19 табела, 3 графикона и 219 литературних навода у 8 поглавља:

1. **Увод** у којем је дефинисана мотивација за истраживањем.
2. **Циљеви и хипотезе** истраживања су јасно дефинисани и научно оправдани.
3. **Материјал и методе** су подељени у целине у којима су описане методе изолације сојева микобактерија из респираторних клиничких узорака послатих на преглед на микобактерије. Описане су детаљно методе идентификације сојева микобактерија до нивоа врста применом стандардних биохемијских тестова; идентификација микобактерија применом молекуларног и имунохроматографског теста, методе изолације и идентификације Грам позитивних и Грам негативних бактерија до нивоа врсте.
4. **Резултати** су подељени у више целина у оквиру којих су приказани: учесталост изолације микобактерија из респираторних узорака, идентификација изолованих микобактерија применом конвенционалних биохемијских тестова; идентификација микобактерија применом имунохроматографског теста, упоређивање имунохроматографског теста са биохемијским тестом као стандардном методом; упоређивање имунохроматографског теста са молекуларним тестом GenoType® Mycobacterium.
5. **Дискусија.** Сви резултати истраживања су дискутовани уз упоређивање са резултатима из литературе.

6. **Закључци** обједињују најважнија научна сазнања произашла из испитивања и тумачења резултата ове докторске дисертације.

7. **Литература** даје преглед коришћених литературних навода.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов рада је јасно формулисан, прецизан и у складу са тематиком и садржајем дисертације.

Уводни део је написан систематично и даје детаљан опис основних карактеристика имунохроматографског теста са конфигурацијом, принципима и варијантама теста.

Приказана је актуелност туберкулозе као јавноздравственог проблема, клинички значај нетуберкулозних микобактерија (микобактерије спољне средине) и проблеми у лабораторијској дијагностици туберкулозе. На крају увода описују се принцип и примена имунохроматографског теста у идентификацији *Mycobacterium tuberculosis*.

Комисија сматра да је у уводу јасно наговештена и оправдана тема испитивања, исти је написан разумљиво и систематски и пружа целокупан приказ актуелне проблематике истраживања.

Циљеви истраживања су јасно дефинисани и односе се на утврђивање специфичности и осетљивости имунохроматографског теста у диференцијалној дијагностици микобактерија. **Радне хипотезе** су логичне, прецизно дефинисане и имају научно оправдање.

Комисија сматра да су циљеви истраживања и хипотезе у овој дисертацији коректно и реално постављени.

Материјал и методе рада. Поглавље садржи детаљан опис када, где и како је спроведено истраживање. Истраживање је изведено као проспективна студија у Лабораторији за микобактерије, Центра за микробиологију, вирусологију и имунологију, Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици. Део истраживања је урађен у Националној референтној лабораторији за туберкулозу (НРЛ) у Београду и у Лабораторији за микобактерије Универзитетске Клинике за плућне болести Голник, Словенија. У студију је било укључено 415 сојева микобактерија изолованих из респираторних узорака болесника са сумњом на туберкулозу плућа. Коришћени материјал и методе за испитивање одговарају савременим методама и у складу су са постављеним циљевима и задацима. Изоловане микобактерије су идентификоване до нивоа врсте применом стандардних биохемијских тестова, молекуларног теста (GenoType® *Mycobacterium*) и имунохроматографског теста (BD MGIT Tbc Id). Као негативна контрола у истраживање је било укључено 100 сојева Грам позитивних и Грам негативних бактерија изолованих из респираторних клиничких узорака. Идентификација до нивоа врсте потврђена је комерцијалним идентификационим системима за Грам позитивне и Грам негативне бактерије.

Комисија сматра да су изабране методе адекватне, одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање актуелних и квалитетних научних резултата.

Резултати – Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и

графички. Подељени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода. Изоловано је укупно 3 469 сојева микобактерија из респираторних узорака болесника са плућном туберкулозом. Сви изоловани сојеви микобактерија су идентификовани стандардним биохемијским испитивањима која показују да је 3 089 изолованих микобактерија идентификовано као *Mycobacterium tuberculosis* и 380 нетуберкулозних микобактерија (NTM). Од нетуберкулозних микобактерија *Mycobacterium xenopi* је била најчешће изолована врста идентификована код 55,3 % изолата. Након биохемијске идентификације код 300 изолата *M. tuberculosis* и 100 изолата различитих врста NTM-а, идентификација је потврђена комерцијално доступним молекуларним и имунохроматографским тестом. На основу резултата тестирања микобактерија имунохроматографским тестом, сензитивност, специфичност, позитивне и негативне предиктивне вредности биле су: 99,7 %, 100 %, 100 % и 99%. У поређењу имунохроматографског теста са стандардним биохемијским испитивањима није нађена статистички значајна разлика ($p > 0,5$). Карра вредност теста је износила 0,993, а интервал поверења CI = 0,98 – 1,00. У поређењу имунохроматографског теста са молекуларним тестом вредност Карра је износила 0,993, а интервал поверења CI = 0,98 – 1,00. Слагање резултата је потврђено и McNemar тестом са вредношћу 0,99. Утврђена је стабилност антигена MPT64 и после 5 година од првог тестирања.

Може се закључити да су резултати по постављеним задацима јасно приказани, научно значајни и потпуно разумљиви. Комисија сматра да су резултати оригинални и реално приказани, јасни за интерпретацију. Примењене методе статистичке обраде података су сврсисходне, прецизне и адекватне.

Дискусија критички анализира добијене резултате уз уверљиво упоређивање са резултатима из литературе. Дискусија је свеобухватна и јасно написана. Кандидат систематично дискутује сваку целину из поглавља, уз јасна тумачења сопствених резултата и извођења правилних закључака. Кандидат је показао завидно познавање литературе у оквиру проблематике којом се бави ова дисертација, уз критички одабране и уверљиве литерарне податке. У дискусији нису утврђене нелогичности.

Комисија сматра да је дискусија исцрпна, прецизна и свеобухватна, уз критички осврт у односу на актуелну литературу, те значајно доприноси вредности ове дисертације.

Закључци наводе најважнија научна сазнања произашла из ове докторске дисертације и потврђују полазне хипотезе.

Литература даје јасан и прецизан приказ коришћених литературних навода. Кандидат је користио литературу која је повезана са предметом истраживања и која са различитих аспеката проучава описану проблематику у дисертацији.

Комисија сматра да је литература актуелна, прецизно цитирана и адекватна потребама 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

M23-Међународни часопис:

1. Považan A, Vukelić A, **Savković T**, Kurucin T. Use of immunochromatographic assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis complex* from liquid culture. *Bosn J Basic Med Sci* 2012;12(1):33-6. (M23)
2. Vukelić A, Považan A, **Savković T**, Kurucin T. Evaluation of immunochromatographic assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis complex* from liquid culture. In: Abstracts of 7th Balkan Congress of Microbiology; 2011 October; Belgrade, Serbia. Society for Medical Microbiology:58. (M34)
3. **Savković T**, Vukelić A, Hrnjaković – Cvjetković I, Bećarević M. Primena imunohromatografskog testa u identifikaciji *Mycobacterium tuberculosis*. *Zbornik sažetaka Dani laboratorijske dijagnostike Republike Srbije sa međunarodnim učešćem, Tara 2015*: 11-12. (M 64)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Резултати добијени из истраживања ове докторске дисертације се могу резимирати у оквиру следећих закључака:

1. Имунохроматографски тест је поуздан и осетљив скрининг тест који може да се користи равноправно уз стандардне биохемијске тестове у идентификацији *Mycobacterium tuberculosis* јер поређењем ова два теста није нађена статистички значајна разлика.
2. Добра корелација имунохроматографског теста са молекуларним тестом у идентификацији *Mycobacterium tuberculosis* обезбеђује поузданост имунохроматографског теста у диференцијалној дијагнози туберкулозе.
3. Имунохроматографски тест је јефтинији од стандардних биохемијских и молекуларних тестова, једноставнији за изођење и брже се добијају резултати чиме се скраћује време за

<p>постављање дијагнозе.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Висока сензитивност (99,7%) имунохроматографског теста омогућава тачну и прецизну идентификацију <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. 5. Висока специфичност (100%) имунохроматографског теста омогућава поуздану диференцијацију <i>Mycobacterium tuberculosis</i> од NTM – а, 6. Секретовани антиген МРТ64 стабилан је и после 5 година од првог испитивања имунохроматографским тестом. 7. Најчешће изолована врста микобактерија је <i>Mycobacterium tuberculosis</i> са заступљеношћу 89% изолата. 8. Заступљеност NTM била је 11% са најчешће изолованом врстом <i>Mycobacterium xenopi</i> 55,3 % изолата.

--

<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА</p> <p>Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
--

<p>Резултати су, графички и табеларно, јасно и прегледно приказани. Тумачење резултата је студиозно и детаљно уз поређења са резултатима других истраживања из ове области. Интерпретација резултата је стручна и у складу са подацима из најновије литературе. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата рада, што указује да кандидат добро познаје тематику дисертације.</p> <p>Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.</p>

<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>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:</p>

<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p> <p>Докторска дисертација је написана у складу са образложењем које је кандидат доставио приликом пријаве теме и садржи све елементе који су значајни за овакав рад.</p>

<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p>Докторска дисертација садржи све битне елементе научно – истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални научни допринос медицинској научној мисли у сагледавању лабораторијске дијагностике туберкулозе. Дисертација представља прву клиничку примену имунохроматографског теста у идентификацији <i>Mycobacterium tuberculosis</i> на територији Републике Србије. Резултати овог истраживања указују да се имунохроматографски тест одликује великом осетљивошћу и специфичношћу те је у лабораторијској дијагностици туберкулозе веома оправдана његова примена, уз стандардне биохемијске и молекуларне тестове.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Детаљним увидом Комисија није уочила недостатке који би, евентуално, утицали на резултате истраживања у току израде докторске дисертације.</p>
<p>Х ПРЕДЛОГ:</p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>
<p>- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана</p> <p>Полазећи од позитивне оцене докторске дисертације Тијане Савковић, Комисија предлаже Наставно – научном већу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Новом Саду да прихвати, стави у даљи поступак и кандидату омогући спровођење поступка јавне одбране докторске дисертације под називом „Имунохроматографски тест у диференцијалној лабораторијској дијагностици туберкулозе плућа“.</p>

датум: 28.10.2015.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф др Весна Милошевић, редовни професор,
председник комисије

Доц. др Божана Николић, доцент, члан

Проф др Весна Лалошевић, редовни професор,
члан