

Radom, 19.11.2021

dr hab. med. Zbigniew Kotwica, profesor UTH
Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Technologiczno - Humanistyczny w Radomiu

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Lidii Agnieszki Ura zatytułowanej

Analiza przypadków występowania pałeczek Enterobacteriaceae - Klebsiella pneumoniae wytwarzających karbapenemazy klasy B (MBL/NDM/ na oddziałach Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu w latach 2016 - 2018

Doktorantka Lidia Agnieszka Ura jest magistrem pielęgniarstwa, studia II stopnia ukończyła w roku 2005 na kierunku pielęgniarstwo w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. W roku 2009 uzyskała specjalizację z pielęgniarstwa epidemiologicznego. Doktorantka jest współautorem 3 publikacji, wszystkie posiadają punktację MNiSW, łącznie 60 punktów. Dwie z nich związane są z tematem jej rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska pani Lidii Agnieszki Ury liczy 121 stron, składa się z 8 rozdziałów, na końcu pracy dołączone są załączniki pod postacią ankiet badawczej oraz kart oceny ryzyka zakażenia szpitalnego, patogenu i zakażenia szpitalnego, wykaz antybiotyków zarezerwowanych do leczenia zakażeń *Klebsiella pneumoniae* oraz karta kontroli przestrzegania zasad epidemiologicznych ograniczających ryzyko zakażenia.

Zakażenia bakteriami Gram ujemnymi które wytwarzają karbapenemazy spotyka się w ostatnich latach coraz częściej, zaś szczepy *Klebsiella pneumoniae* stanowią obecnie poważny problem kliniczny w oddziałach szpitalnych, szczególnie oddziałach intensywnej terapii i zabiegowych. W niniejszej rozprawie Autorka skupiła się na ocenie znaczenia klinicznego wybranych czynników ryzyka zakażenia tymi szczepami bakterii, identyfikacji najczęściej występujących zakażeń z

charakterystyką fenotypową i genotypową szczepów z uwzględnieniem lekooporności, oraz ocenie wyników leczenia pacjentów zakażonych szczepami *Klebsiella pneumoniae* MBL i MBL/ND.

W rozdziale pierwszym, będącym przedstawieniem danych z piśmiennictwa, Autorka omówiła charakterystykę szczepów *Klebsiella pneumoniae*, mechanizmy odporności bakterii na karbapenemy, metody wykrywania karbapenemaz w diagnostyce mikrobiologicznej, obraz kliniczny zakażeń i zasady postępowania epidemiologicznego u pacjentów z podejrzeniem zakażenia szczepami *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającymi karbapenemazy. Rozdział jest napisany w sposób przystępny, merytorycznie poprawny, z szerokim cytowaniem piśmiennictwa.

W kolejnym rozdziale autorka określiła cel pracy, którym była ocena znaczenia klinicznego wybranych czynników ryzyka zakażenia tymi szczepami bakterii, identyfikacja najczęściej występujących zakażeń z charakterystyką fenotypową i genotypową szczepów, z uwzględnieniem lekooporności, oraz ocenie wyników leczenia u pacjentów zakażonych szczepami *Klebsiella pneumoniae* MBL i MBL/ND.

Rozdział czwarty przedstawia materiał i metody zastosowane w rozprawie. Poddano retrospektywnej analizie dokumentację medyczną 120 pacjentów, leczonych w latach 2016 – 2018 w Mazowieckim Szpitalu Specjalistycznym w Radomiu, u których wyizolowano szczepy *Klebsiella pneumoniae* wytwarzające karbapenemazy. Identyfikacja mikrobiologiczna szczepów wytwarzających karbapenemazę była przeprowadzona fenotypowo, a szczepy bakteryjne z wynikiem dodatnim również genotypowo.

Autorka stworzyła formularz ankiety badawczej, do którego wносиła dane z dokumentacji medycznej, analizę czynników ryzyka przeprowadziła w oparciu o karty oceny ryzyka zakażenia tworzone przy przyjęciu do szpitala

W rozdziale piątym Doktorantka prezentuje wyniki swoich badań wraz z ich analizą statystyczną. Doktorantka przedstawia analizę czynników ryzyka zakażenia, ocenę nosicielstwa badanych szczepów bakteryjnych, lokalizację zakażeń. Analizuje również czynniki demograficzne, takie jak wiek, płeć, miejsce stałego pobytu, występowanie zmian skórnych – odleżyn, ran, tatuaży.

Istotnym czynnikiem było stosowanie antybiotykoterapii w okresie 3 miesięcy przed stwierdzeniem zakażenia, którą prowadzono u ponad 70% pacjentów. W 85% przypadków stwierdzono zakażenie wewnątrzszpitalne, tylko u niecałych 15% zakażenie pozaszpitalne. Istotnym czynnikiem okazało się występowanie chorób przewlekłych, głównie cukrzycy i niewydolności krążenia.

Następnie, Autorka analizuje stosowaną antybiotykoterapię u pacjentów ze stwierdzonym zakażeniem, oraz oporność szczepów bakteryjnych na antybiotyki. Najczęściej bakterie wrażliwe były na kolistynę. Zmarło 30% leczonych, lecz zakażenie *Klebsiella pneumoniae* było główną

przyczyną zgonów tylko u 10% pacjentów zmarłych, u pozostałych było przyczyną współistniejącą.

Kolejnym rozdziałem jest dyskusja, w której autorka w sposób bardzo poprawny i przejrzysty omówiła wyniki własnych badań i porównała je do danych piśmienniczych. Dyskusję kończy apelem o rozszerzenie liczebności grup badanych, bowiem jej grupa, licząca 120 pacjentów ma zbyt mało liczebność, aby odnieść wyniki do populacji polskiej, czy choćby województwa mazowieckiego. Autorka proponuje badania wielośrodkowe, można mieć nadzieję, że w swej dalszej działalności naukowej i zawodowej będzie w stanie takie badania zorganizować i przeprowadzić.

Podsumowaniem dyskusji są wnioski, których jest pięć i przedstawiają one najważniejsze wyniki badań własnych. Są nimi określenie głównych czynników ryzyka, którymi były choroby przewlekłe, stosowana wcześniej antybiotykoterapia oraz stosowanie wkłuc dożylnych lub cewników do pęcherza moczowego. Kolistyna okazała się antybiotykiem, na który najczęściej hodowane szczepy były wrażliwe, choć głównie stosowano beta - laktamy. Mimo agresywnego leczenia, zakażeniom *Klebsiella* towarzyszył wysoki odsetek zgonów, należy tu jednak podkreślić, że zdecydowana większość zgonów dotyczy pacjentów istotnie obciążonych chorobami przewlekłymi i u większości z nich infekcja szczepem *Klebsiella* jest czynnikiem współistniejącym, a nie główną przyczyną niekorzystnego wyniku leczenia.

Kolejny rozdział to piśmiennictwo zawierające 127 pozycji, większość artykułów opublikowana jest w ostatnich pięciu latach. Należy stwierdzić, że piśmiennictwo polskie jest ubogie w analizy kliniczne zakażeń *Klebsiella pneumoniae* i niniejsza rozprawa wnosi do piśmiennictwa polskiego istotne nowe wartości.

Na końcu pracy załączono streszczenia w języku polskim i angielskim, spisy tabel i wykresów, oraz wspomniane wcześniej formularze ankiet.

Przedłożoną mi do recenzji rozprawę oceniam jako bardzo dobrą, wnoszącą, szczególnie w warunkach polskich szpitali, istotne informacje do naszej wiedzy o występowaniu i leczeniu zakażeń nowymi szczepami *Klebsiella pneumoniae*, które wykazują antybiotykooporność na prawie wszystkie stosowane w terapii leki antybakteryjne. Postawiony problem naukowy został opracowany i omówiony bardzo dobrze, Autorka wykazała się zarówno szeroką wiedzą teoretyczną, umiejętnością prowadzenia pracy naukowej, potrafiła w sposób bardzo poprawny dokonać analizy istotnego problemu naukowego i wyciągnąć z badanego materiału ważne wnioski.. Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady o wyróżnienie pracy. Rozprawa spełnia wszystkie kryteria rozprawy

doktorskiej.

Podsumowując dorobek naukowy i przedłożona rozprawę wnoszę do Wysokiej Rady o dopuszczenie pani mgr Lidii Agnieszki Ury do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zbigniew Kotmiało