

Dr hab. nauk med. Hanna Tomczak

Gniezno, dn.07.08.2023

Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych

„Dziekanka”

62-200 Gniezno ul. Poznańska

(w czasie otrzymania pracy do recenzji w czerwcu 2023

wiodące miejsce pracy to

Pracownia Przeszczepów Mikrobioty Jelitowej

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu)

Recenzja rozprawy doktorskiej

na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,

w dyscyplinie nauki o zdrowiu

Pani mgr pielęgniarstwa Barbary Anny Plewik,

tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena skuteczności preparatów do płukania pęcherza do usuwania biofilmów z powierzchni cewników w warunkach imitujących środowisko dróg moczowych”.

Promotor: prof. dr hab. nauk med. Marzenna Bartoszewicz

Promotor Pomocniczy: dr hab. nauk med. Adam Junka, prof. uczelni

Badania zostały wykonane w Maltańskim Centrum Pomocy pw. bł. Gerarda w Barczewie, placówce prowadzonej przez Fundację Polskich Kawalerów Maltańskich „Pomoc Maltańska” w Warszawie.

Formalny opis rozprawy doktorskiej

Rozprawa liczy 138 stron maszynopisu i ma układ typowy dla prac doktorskich. Rozpoczyna się bardzo przejrzystym przedstawionym **Spisem treści** oraz w dalszej części **Spisem tabel, rycin, wykresów i załączników**. Na stronie 9-10 przedstawiono **Wykaz skrótów** uporządkowany alfabetycznie. **Wstęp** rozpoczynający się na stronie 11 liczy 47 stron. Składa się z 8 podrozdziałów. Na stronie 58 przedstawiono **Założenia i cel pracy**. Główny cel pracy został przedstawiony jako realizacja celów cząstkowych wyszczególnionych w myślach. Rozdział **Materialy i metody** liczy 14 stron i jest podzielony na 8 podrozdziałów. **Wyniki** przeanalizowano i opisano na 31 stronach, wykorzystując 21 tabel, 4 wykresy i 8 zdjęć. **Dyskusję** przedstawiono na 11 stronach, a **Wnioski** na jednej stronie. Pracę kończy **Streszczenie** w języku polskim oraz w języku angielskim (**Abstrakt**), które liczą po około półtorej strony. Na samym końcu w rozdziale 11 przedstawiono bardzo bogate, bo liczące aż 185 pozycji **Piśmiennictwo**, obejmujące 18 stron.

Ocena merytoryczna pracy

Wstęp

W pracy poruszono bardzo istotny temat zakażeń u chorych Zakładów Opiekuńczo-Lecznicych (ZOL). Wciąż mówi się i pisze głównie o zakażeniach w szpitalach, a tak naprawdę pacjenci z ZOL-i i migrujący między ZOL-em a szpitalem, gdy ich stan się pogarsza, są ogromnym zagrożeniem dla pacjentów szpitalnych. Jeżeli w szpitalach obecnie w miarę uregulowano sprawę Zespołów ds. Zakażeń Szpitalnych i zatrudnienia się pielęgniarki epidemiologiczne, lekarzy ds. zakażeń oraz specjalistów mikrobiologów, to w ZOL-ach „zapomina się” o tym obowiązku, a zakażeń jest coraz więcej. Odniesiono się także w pracy do wciąż zbyt małej liczby osób zatrudnionych w ZOL-ach w grupie personelu pielęgniarskiego i opiekuńczego. Większość procedur w przebiegu ciężkich chorób pacjenta nie udaje się prawidłowo wykonać w pojedynkę. We wstępie perfekcyjnie zostały opisane wszelkie aspekty związane z zakażeniami odcewnikowymi. W pracy przedstawiono także najważniejsze etiologiczne czynniki zakażeń. Poruszono problem nieprawidłowej diagnostyki, a w konsekwencji i nieprawidłowego leczenia pacjenta. Bardzo często już przy przyjęciu do szpitala lub ZOL-u wykonuje się rutynowo posiew moczu bez odpowiedniego przygotowania pacjenta do tej procedury, a w przypadku badań mikrobiologicznych ma to ogromne znaczenie. Poruszono bardzo ważny aspekt pobierania moczu na posiew z worka zbiorczego, gdyż nadal wiele tak pobranych materiałów trafia do laboratoriów mikrobiologicznych. Przy takim błędzie przedlaboratoryjnym, trudno ocenić czy jest to zakażenie, czy to bakterie pochodzące ze skóry okolicy krocza i/lub z cewnika. U wielu pacjentów, zwłaszcza chorych bez kontaktu nie można przeprowadzić wywiadu, tak istotnego w procesie leczenia. Często więc antybiotyki włączane są rutynowo, co przyczynia się do szerzenia oporności, podobnie jak stosowanie cewników impregnowanych antybiotykami. Natomiast cewniki pokrywane srebrem są bardzo dobrze oceniane, choć wciąż zbyt mało doniesień dotyczących tego tematu. Zwrócono uwagę na problematykę biofilmu i zakażeń z nim związanych. Założone na stałe cewniki moczowe ułatwiają kolonizację układu moczowego. Biofilm przesuwają się do pęcherza moczowego już w ciągu 1 do 3 dni, a wśród personelu medycznego nadal istnieje błędne przekonanie, że problem zakażeń odcewnikowych pojawia się dopiero po dłuższym czasie od zacewnikowania. Zwrócono uwagę na to, że biofilm potrafi odrywać się w jednym miejscu i wędruje dalej, gdzie może inicjować zakażenie. To problem rozprzestrzeniania się infekcji związanej z biofilmem, gdzie istnieje zwiększona możliwość horyzontalnego transferu genów oporności, co wyjaśnia pojawianie się opornych drobnoustrojów u pacjenta. Problem biofilmu jest wciąż zbyt mało nagłośniony. Antybiotyki do niego nie penetrują lub penetrują bardzo słabo. Doktorantka bardzo słusznie podjęła ten temat i zwróciła uwagę na konieczność szukania innych rozwiązań niż antybiotykoterapia. Zakażenia w grupie pacjentów cewnikowanych prawie zawsze są związane z biofilmem. Bardzo zasadne jest więc stosowanie opisanych w pracy doktorskiej, gotowych zestawów, które niszczą biofilm nie tylko w cewniku, ale i w pęcherzu moczowym, a działanie jest kompleksowe, zarówno mechaniczne, jak i chemiczne. Cewnik powinno się zakładać tylko wtedy gdy jest to naprawdę konieczne. Podkreślono w pracy fakt, że cewniki zwykle utrzymuje się dłużej niż istnieją do tego wskazania i często „zapomina się” ich usunąć. Podjęto próbę zwrócenia uwagi na konieczność wprowadzenia systemów przypominających lekarzom i pielęgniarkom o konieczności usunięcia cewnika. Karta cewnika to dziś niezbędne podejście do standardów leczenia i opieki nad pacjentem. W opisanej i proponowanej karcie cewnika wyszczególniono wszystkie niezbędne wskazania. Doktorantka perfekcyjnie przedstawiła historię cewników moczowych oraz dokonała opisu cewników silikonowych, silikonowanych lateksowych, a także lateksowych pokrytych hydrożelem. Bardzo ładnie opisano wszystkie problemy związane z zaburzeniem oddawania moczu i jakie są tego konsekwencje. Bardzo ważnym problemem, o którym się głośno nie mówi, a w pracy zwrócono uwagę, są zaparcia, związane z nieprawidłową mikrobiotą jelit. Kolonizacji odbytu bakteriami pochodzącymi z kału, bliskość okolicy krocza i cewki moczowej są powiązane ze wzrostem liczby zakażeń w układzie moczowym. Problemy z nietrzymaniem moczu oraz zatrzymaniem moczu po lekach przeciwdepresyjnych czy przeciwpsychotycznych, które wielu pacjentów otrzymuje, to także ważne kwestie poruszone w tej pracy. Kolejnym tematem, na który zwrócono uwagę jest fakt, że chory przebywający w pozycji leżącej od dłuższego czasu, może mieć problem z oddawaniem moczu. Zwrócono uwagę na nawodnienie chorego, normalizację glikemii u cukrzyków, probiotykoterapię u

niektórych pacjentów. Na zakończenie części teoretycznej przedstawiono aspekty zarówno ekonomiczne, jak i etyczne cewnikowania chorych pacjentów. Nie tylko koszty się liczą, ale też zdrowie i życie oraz komfort, zarówno psychiczny, jak i fizyczny przebywającego w tego typu ośrodkach pacjenta. Mając na uwadze ekonomiczny ciężar związany ze wzrostem leczenia zakażeń oraz przedłużonej hospitalizacji, warto prowadzić wszelkie badanie w poszukiwaniu nowych, tańszych rozwiązań. Dzięki poruszeniu w pracy problemu zakażeń, potwierdzono, że wciąż wykonuje się zbyt mało badań mikrobiologicznych/łóżko/rok. Tu, na podstawie analizy sytuacji stwierdza się, że tych badań było niestety tylko 2-2,5/łóżko/rok. To bardzo mało, bo przebywają tu przecież bardzo ciężko chorzy pacjenci, a sytuacja epidemiologiczna jest trudna. Pragnę zwrócić uwagę, że jeśli w moczu badanego chorego zgodnie z rekomendacjami, wyhodowane zostaną więcej niż 2 gatunki drobnoustrojów, wynik jest określany jako niemiarodajny, ze wskazaniem do powtórnego pobrania moczu, przy zachowaniu zasad prawidłowego przygotowania pacjenta przed badaniem (dokładne podmycie, środkowy strumień). U pacjentów cewnikowanych nie zaleca się pobierania moczu na posiew przez cewnik, gdyż wtedy nie wiemy czy hodowane bakterie pochodzą z cewnika czy już z infekcji układu moczowego. Nie wiemy więc czy leczymy pacjenta, czy cewnik moczowy... Tutaj, dla potrzeb pracy badano mocz z cewnika, co nie jest niczym nieprawidłowym, jednak nie można jednoznacznie określić „bakteriuria“ ze złożoną mikrobiotą od 2 do 5 gatunków bakterii. Warto byłoby na to zwrócić uwagę i dodać krótki komentarz w pracy, bo bakteriuria dotyczy pacjenta, a nie cewnika...

Cel pracy

Jeżeli chodzi o cele wyszczególnione w pracy, to uważam, że bardziej przejrzyste byłoby wymienić je, oznaczając po kolei cyframi, a nie w myślach. Dobrze gdy cele i wnioski są ze sobą sprzężone, a wniosek jest odpowiedzią na konkretny cel zadany w pracy. Tutaj choć wszystkie cele zostały spełnione, nie jest to takie przejrzyste.

Materiały i metody

Bardzo ładnie przygotowano arkusze, zarówno do zbierania danych retrospektywnych, jak i arkusze do zbierania danych w grupie badawczej. Jeśli chodzi o wybór grupy badawczej, to ogromna szkoda, że nie jest to większa grupa. W placówce w każdym analizowanym roku przebywało 77 lub 76 pacjentów. Zgodnie z ostatnim zdaniem w pracy „Nie wolno niczego nie robić tylko dlatego, że nie można zrobić wszystkiego” (Iwan Turgieniew, rosyjski pisarz), należy rozumieć, że Doktorantka wykazuje, że jest świadoma małej grupy badawczej, ale i tak badania podejmuje ze względu na ważny problem. Może warto byłoby przeprowadzić te badania w dłuższym okresie czasu... Grupa chorych byłaby znacznie większa, a to poprawiłoby obraz statystyczny i tym samym zwiększyło wartość badań wykonanych i opisanych w pracy. Szkoda, że nie wykorzystano do badań także enterokoków, stanowią bowiem częsty czynnik etiologiczny zakażeń w układzie moczowym. Warto byłoby umieścić w pracy krótką informacją czym kierowano się przy doborze akurat takich, a nie innych szczepów. Dobrze byłoby krótko wskazać i opisać w pracy gdzie umieszczono układ badawczy; czy w Ośrodku w Barczewie czy może w laboratorium mikrobiologicznym? Nie znalazłam nigdzie w tekście takiej informacji.

Wyniki

Na podstawie badań w poszczególnych latach wiadomo, że wykonano łącznie 508 badań, a dzieląc to przez 36 miesięcy, otrzymujemy średnio 14 badań w miesiącu, to naprawdę bardzo mało. Przy okazji tego doktoratu udało się też zapewne wnieść konkretne informacje i sugestie dla Placówki. Przy tak małej liczbie badań trudno ocenić sytuację epidemiologiczną w Ośrodku. Doktorantka jest świadoma problemu i przytacza literaturę, która mówi, że średnio tych badań powinno być około 50/łóżko/rok, w przypadku hospitalizowanych chorych, natomiast brak danych w przypadku pacjentów ZOL-u. Warto przeanalizowania byłoby ile wśród wszystkich badań mikrobiologicznych, było badań moczu na posiew, bo tego tematu dotyczy rozprawa, choć przy tak niskiej liczbie badań mikrobiologicznych, trudno to rozbijać na poszczególne materiały. Podział na *Klebsiella pneumonia* ESBL+ oraz *Klebsiella pneumonia* (podobna sytuacja dotyczy także *Escherichia coli*) należy rozumieć, że jeżeli nie ma dopisku „ESBL+” to chodzi o szczepy, które nie posiadają żadnych mechanizmów oporności czyli są

to szczepy wielowrażliwe... Warto byłoby wspomnieć i krótko to opisać. Od dłuższego już czasu ogromny problem w ZOL-ach stanowią szczepy wytwarzające karbapenemy (NDM, KPC, OXA-48).

Dyskusja

Zwrócono uwagę na to, że zakażony cewnik, to nie tylko wnętrze, ale i jego część zewnętrzna. Duża liczba zakażeń w układzie moczowym to bardzo istotny problem zwłaszcza w kontekście nieracjonalnej antybiotykoterapii, co przyczyna się do wzrostu oporności na antybiotyki, a także obciąża organizm chorego pacjenta. W Dyskusji zwrócono uwagę na to, jak małą uwagę przykładają się do badań mikrobiologicznych w tego typu ośrodkach, a przebywają tu przecież bardzo ciężko chorzy. Nasze społeczeństwo się starzeje i w związku z tym problem będzie także w przyszłości z pacjentami w ośrodkach, jak ten przedstawiony w pracy doktorskiej. Warto byłoby w dyskusji przeanalizować posiewy moczu wśród tych badań mikrobiologicznych wykonywanych w latach 2017-2019; ile było pacjentów przebadanych mikrobiologicznie, ile razy pobrano mocz na posiew, z podziałem na kobiety i mężczyzn, ilu było wtedy chorych z założonym cewnikiem i czy wtedy był dodatni posiew moczu, ilu pacjentów otrzymywało antybiotyki. Stwierdzono, że w grupie badawczej, którą stanowiło łącznie 18 pacjentów nie zaobserwowano podczas podawania preparatów objawów ubocznych takich jak podrażnienia, ból, pieczenie, swędzenia czy reakcja alergiczna. Doktorantka bardzo słusznie zwraca uwagę na to, że wielu chorych to pacjenci z utrudnionym kontaktem i w związku z tym stwierdzenie o braku objawów ubocznych nie jest jednoznaczne. Jednak w dalszej części zapisano, że na podstawie uzyskanych wyników stwierdza się, że podawanie Uro-Tainer 0,02% PHMB jest bezpieczne i tolerowane przez pacjentów. I to chyba najważniejszy wniosek, szkoda, że nie został zapisany i wymieniony we Wnioskach. Model sztucznego moczu został bardzo dobrze przemyślany; dodano glukozę jako pożywkę dla drobnoustrojów, a chorzy w tej grupie to często przecież chorzy z cukrzycą. Ważna jest tu rola i chemicznego, i mechanicznego usuwania mas biofilmu. Ostatnie zdanie rozprawy, to bardzo istotna myśl pisarza rosyjskiego -Iwana Turgieniewa "Nie wolno niczego nie robić tylko dlatego, że nie można zrobić wszystkiego" i w pełni się z tym zgadzam, ale można byłoby wydłużyć czas i uzyskać większą liczbę chorych, a doktorat nabrałby większej wartości. Choć w pełni zdaję sobie sprawę z trudności przy prowadzeniu badań w grupie tak ciężko chorych pacjentów.

Wnioski

Sformułowano 5 ogólnych wniosków. Nie wpisano we Wnioskach, choć zwrócono na to uwagę w dyskusji, że preparat 0,02% PHMB zniszczył tylko 5 z 30 szczepów, a 0,1% PHMB zniszczył aż 30 z 30 szczepów. „Zastosowanie 0,02% PHMB nie przekłada się na pełną eradykację biofilmu”, to bardzo ważny wniosek. Do wniosków dobrze byłoby wpisać, także ujętą w dyskusji informację, że można przyjąć, że zastosowanie preparatów do płukania pęcherza a szczególnie PHMB-UT, powinno przełożyć się w warunkach klinicznych na istotne ograniczenie zdolności komórek bakteryjnych do propagacji oraz rozsiewania zakażenia.

Uwagi ogólne dotyczące pisowni, które zauważono w rozprawie. Nie umniejszają jednak one wartości merytorycznej pracy.

-powinno być napisane poprawnie „wielolekooporne” a w pracy w kilku miejscach napisano z błędem „wielolekoporne” (str. 13, 104, 110, 116)

-nazwy łacińskie drobnoustrojów nie zawsze były napisane ukośną czcionką (str. 51, 54, 84)

-przy nazwach rodzajowych bakterii wpisano albo *spp*, albo *sp*, czasem z kropką, czasem bez- powinno być to ujednolicone (str. 23, 47, 48, 50)

-jest *Clostridioides difficile*, a powinno być *Clostridioides difficile* (str. 73)

-na str. 44-46 pomyłki przy alfabetycznym oznaczeniu podpunktów -po h) jest a)...po i) jest p)...

-jest „In vitro”, a winno być „*In vitro*”, str.6

-literówki - około 20 przypadków w całej pracy

Podsumowanie i ocena wraz z uzasadnieniem

zgodnie z wymogami Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce

- 1) Autorka wykazała się ogromnym przygotowaniem teoretycznym, cytując poprawnie aż 185 publikacji, z których treścią się zapoznała, przygotowując warsztat naukowy i badawczy. Bardzo szczegółowo przedstawiła tematykę związaną z zakażeniami u chorych cewnikowanych. **Teoretyczne przygotowanie Doktorantki oceniam bardzo pozytywnie.**
- 2) Przedstawione w pracy analizy są dowodem na to, że Autorka potrafi samodzielnie przeprowadzać badania naukowe i je odpowiednio interpretować. Należy tu podkreślić ogromną świadomość Doktorantki, która wie, że pacjentów mogłoby być więcej w opisanych badaniach, jednak ze względu na specyfikę badań na ciężko chorych pacjentach, nie zawsze jest to możliwe. Przytacza piękną myśl rosyjskiego pisarza Iwana Turgieniewa. "Nie wolno niczego nie robić tylko dlatego, że nie można zrobić wszystkiego".
Rozprawa doktorska wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Doktorantkę.
- 3) Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska porusza bardzo ważny temat zakażeń układu moczowego związanych z obecnością cewnika. Obecność cewnika moczowego prawie zawsze jest powiązana z biofilmem. W związku z trudnościami leczenia tego typu zakażeń, bardzo ważne jest poszukiwanie nowych rozwiązań, zwłaszcza w dobie oporności szczepów bakteryjnych na antybiotyki. Dlatego temat pracy, który podjęła Doktorantka jest bardzo interesujący i konieczny w obecnych czasach, zwłaszcza że społeczeństwo się starzeje. Praca doktorska ma więc ogromne znaczenie nie tylko w aspekcie medycznym, ale także społecznym i gospodarczym, ze względu na konieczność szukania tańszych, ale i etycznych rozwiązań.
Praca doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, zarówno w sferze ekonomicznej (gospodarczej), jak i społecznej.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Barbary Anny Plewik, pt. „Ocena skuteczności preparatów do płukania pęcherza do usuwania biofilmów z powierzchni cewników w warunkach imitujących środowisko dróg moczowych” spełnia warunki Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku o przyjęcie tej rozprawy i dopuszczenie Pani mgr Barbary Anny Plewik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Hanna Tomaszewska
Instytut Mikrobiologii i Immunologii (3001)
Gdańskie Centrum Diagnostyki i
Specjalista mikrobiolog