

## OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

### pt. „Ocena skuteczności preparatów do płukania pęcherza do usuwania biofilmów z cewników w warunkach imitujących środowisko dróg moczowych” Pani Barbary Anny Plewik

Przygotowana na zlecenie Rady Nauk o Zdrowiu z dnia 22.06.2023 r. Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zgodnie z pismem z dnia 23.06.2023 r. Numer zlecenia NZD.5000.39.2.2023 podpisanym przez Pana przewodniczącego Rady Nauk o Zdrowiu prof. dr hab. Jędrzeja Antosiewicza

Zakażenie układu moczowego jest jedną najczęściej występujących form zakażeń związanych z działalnością leczniczą. Problem ten dotyczy także placówek opiekuńczo-leczniczych. Procedura cewnikowania zaburza naturalne mechanizmy obronne gospodarza i ułatwia dostęp bakterii do pęcherza moczowego. Cewnik założony na stałe predysponuje także do powstawania inkrustacji i może skutkować zatkaniem światła kateteru. Wśród pacjentów objętych opieką długoterminową należy podejmować działania profilaktyczne, minimalizujące ryzyko zakażenia. Dużą wartością takich rozwiązań jest zdolność eradykacji biofilmu zarówno ze ścian pęcherza moczowego jak i ze światła cewnika przy jednoczesnym utrzymaniu jego drożności. Skuteczność tej metody opiera się na jednoczesnym połączeniu chemicznego oddziaływania stosowanych substancji oraz mechanicznego wypłukiwania przyczepionych do powierzchni cząstek.

Tak więc temat pracy doktorskiej mgr Barbary Anny Plewik uważam za jak najbardziej aktualny, godny opracowania. Celem pracy była ocena skuteczności preparatów do płukania pęcherza do usuwania biofilmów z powierzchni cewników w warunkach imitujących środowisko dróg moczowych (*in vitro*) oraz badań klinicznych w wybranych grupach pacjentów.

Do oceny otrzymałam egzemplarz pracy liczącej 138 stron łącznie z tabelami, rycinami, zdjęciami i wykresami. Praca ma typowy układ przyjęty w tego typu opracowaniach. W dobrze napisanym i obszernym wstępie (str. 11-57) Autorka przedstawiła anatomie dróg moczowych, patomechanizm zakażenia dróg moczowych, czynniki ryzyka zakażenia dróg moczowych, zasadność stosowania cewnika w drogach moczowych.

W dalszej części wstępu Autorka przedstawiła epidemiologię pacjentów cewnikowanych w Polsce, czynniki etologiczne zakażeń dróg moczowych związanych z zakładaniem i utrzymaniem cewnika w pęcherzu moczowym oraz charakterystykę biofilmu bakteryjnego. W rozdziale tym opisano także metody eradykacji biofilmu z cewników i dróg moczowych. Założenia i cel pracy (str. 58) został jasno określony, zamierzenia badawcze doktorantki

dotyczyły oceny skuteczności preparatów do płukania pęcherza do usuwania biofilmów z powierzchni cewników w warunkach imitujących środowisko dróg moczowych. Doktorantka sformułowała także 8 celów cząstkowych które obejmowały m.in. analizę lokalnej sytuacji epidemiologicznej w placówce w latach 2017-2019, ocenę stopnia eradykacji drobnoustrojów z pęcherza moczowego oraz utrzymania drożności cewnika i zapobiegania inkrustacji po zastosowaniu preparatów Uro-Tainer Suny G z 3,2%; Uro-Tainer 0,02% PHMB, a także mieszaniny tych dwóch preparatów; ocenę zdolności szczepów do tworzenia biofilmu w warunkach przepływowych z wykorzystaniem zmodyfikowanej techniki Richardsa; ocenę Minimalnego Stężenia Eradykującego Biofilm (MBEC) lub poziomu redukcji biofilmu z wykorzystaniem modelu mikropłytkowego.

W rozdziale Materiały i Metody (str. 59-72) Autorka przedstawiła charakterystykę oraz pochodzenie badanego materiału. Badania retrospektywne przeprowadzono w Maltańskim Centrum Pomocy pw. bł Gerarda Fundacji Polskich Kawalerów Maltańskich w Warszawie „Pomoc Maltańska” Oddział w Barczewie dotyczyły pacjentów przebywających w placówce w latach 2017-2019, u których podczas pobytu był utrzymywany cewnik w drogach moczowych. Badania oceniające skuteczność preparatów Uro-Tainer Suby G z 3,2% oraz Uro-Tainer 0,02 % PHMB B. Braun, przeprowadzono wśród pacjentów przebywających w placówce w latach 2022-2023.

Pacjentów podzielona na 3 grupy z założeniem, że w każdej grupie będzie zastosowana inna substancja oraz inny schemat podawania preparatów do usuwania biofilmu z dróg moczowych. W każdej grupie było po 6 pacjentów, a schemat zakładał podawanie przez 5 dni dwa razy dziennie określonego preparatu. U wszystkich pacjentów stosowano cewnik lateksowy Foleja.

W pierwszej grupie badanych zastosowano preparat Uro-Tainer Suby G 3,2% B. Braun; w drugiej grupie badanych zastosowano preparat Uro-Tainer z Polihexanidyną 0,02%; w trzeciej grupie badanych zastosowano jednocześnie oba ww preparaty.

Ostatnim etapem były badania przeprowadzone in vitro oceniające skuteczność preparatów do płukania pęcherza do usuwania biofilmów z powierzchni cewników w warunkach imitujących środowisko dróg moczowych. Do celów badawczych wykorzystano 6 szczepów drobnoustrojów pochodzące z Amerykańskiej Kolekcji Szczepów Wzorcowych ATCC:

*Staphylococcus aureus* ATCC 6538; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352; *Escherichia coli* ATCC 25922; *Acinetobacter baumannii* ATCC 17904 oraz *Proteus mirabilis* ATCC 7002.

Rozdział ten zawiera szczegółowy opis wszystkich zastosowanych w badaniach metod oraz analizę statystyczną w której wykorzystano różne programy, testy i metody.

W wielu miejscach tej części pracy Autorka używa cytując „12 lub 96 dołkowe płytki” proponując zastąpić to słowem wgłębienia lub studzienki, proponuję to ujednoczyć.

Wyniki badań (str. 73-103) mgr Barbara Anna Plewik przedstawiła w 21 tabelach, 5 wykresach, 2 rycinach, 8 zdjęciach oraz 3 załącznikach Rozdział ten został dobrze opracowany, na podkreślenie zasługuje czytelne przedstawienie wyników badań w formie tabel i rycin, wykresów, i zdjęć, które doskonale obrazują uzyskane wyniki.

Na podstawie danych z raportów okresowych dotyczących sytuacji epidemiologicznej w latach 2017-2019, przekazanej w raportach do Państwowej Inspekcji Sanitarnej Autorka stwierdziła, że liczba hospitalizowanych pacjentów utrzymywała się na porównywalnym poziomie.

W omawianej pracy, badaniami retrospektywnymi objęto 30 pacjentów przebywających w latach 2017-2019 w Maltańskim Centrum Pomocy, którzy w trakcie pobytu mieli założony cewnik do pęcherza moczowego, i u których rozpoznano klinicznie i potwierdzono mikrobiologicznie zakażenie układu moczowego.

Przeprowadzone badania wykazały wysoką zdolność do eradykacji biofilmów w warunkach *in vitro* imitujących środowisko dróg moczowych. Eradykacja biofilmu odbywała się poprzez naruszenie jego struktury na skutek aktywności PHMB, a następnie poprzez mechaniczne wypłukiwanie na skutek zastosowanego przepływu preparatu.

W dalszych badaniach mgr Barbara Anna Plewik na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdziła, że obserwowane odtworzenie biofilmu. skłania do zwrócenia uwagi na prawidłową profilaktykę opieki nad pacjentem mającą na celu niedopuszczenie do ponownej kolonizacji pęcherza patogenną florą bakteryjną. W tej części pracy zauważyłam co następuje (str. 76 i 77) Autorka wyciąga odsetki mając do dyspozycji małą grupę pacjentów, w takiej sytuacji, przy opisie wyników bezpieczniej jest posługiwać się liczbą badanych; te fragmenty pracy będą wymagały korekty, przed przygotowaniem pracy do druku.

W rozdziale dyskusja (str.104-114) Doktorantka omawia wyniki własne w świetle badań innych autorów. Dyskusja przeprowadzona jest rzeczowo, dane z literatury przytoczone zostały prawidłowo i świadczą o krytycznym podejściu do interpretacji wyników badań własnych, a także dowodzą wszechstronności i umiejętności pracy naukowej Kandydatki.

Na zakończenie pracy Autorka przedstawia 5 wniosków (str.115), które są bardzo dobrze sformułowane i mają uzasadnienie w wynikach badań.

Na uznanie zasługuje również znakomicie opracowane streszczenie pracy (str.116-117), które w zwięzłym nowoczesnym stylu oddaje meritum pracy.

Piśmiennictwo (str.120-137) zawiera liczbę 185 cytowanych prac, głównie anglojęzycznych. Stanowi ono silną pozycję dysertacji, gdyż jest ściśle tematycznie i pochodzi z ostatnich lat. Na podkreślenie zasługuje fakt, że 56 cytowanych prac zostało opublikowanych w latach 2015-2019. Warto zwrócić także uwagę na to, że mgr Barbara Anna Plewki przytacza prace nie tylko autorów zagranicznych, ale także 40 pozycji piśmiennictwa polskiego.

Z obowiązku recenzenta chcę zwrócić uwagę, na fakt, że w tej części pracy brak cytowania w tekście pozycji piśmiennictwa 69 i 99. Ponadto w spisie treści rozdział piśmiennictwo umieszczony jest na stronie 119, podczas gdy tekście jest to strona 120.

Za szczególną wartość pracy uważam to, że Autorka wykazała, że obecność pałeczek Gram ujemnych z mechanizmami oporności ESBL + oraz *Clostridioides difficile* rejestrowanych w mapie mikrobiologicznej placówki jak i wykrywanych w badaniach mikrobiologicznych wykonywanych u pacjentów, u których wystąpiło zakażenie układu moczowego, pozwala na stwierdzenie konieczności położenia silniejszego nacisku na stosowanie racjonalnej antybiotykoterapii u pacjentów.

Na uwagę zasługują także własne obserwacje Doktorantki z których wynika, że preparaty do płukania pęcherza wykazały wysoką zdolność do eradykacji biofilmów w warunkach *in vitro* imitujących środowisko dróg moczowych oraz trafna uwaga dotycząca kwestii, że w warunkach klinicznych, obserwowane jest usunięcie biofilmu tworzonych przez określone gatunki drobnoustrojów na skutek zastosowanych preparatów, a następnie odtworzenie biofilmu przez inne gatunki drobnoustrojów, zajmujące opuszczoną niszę.

Podsumowując stwierdzam, że oceniana praca ze wszech miar odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim, stanowi ona cenny wkład w rozwój wiedzy nad nowymi możliwościami eradykacji biofilmu z cewników moczowych i dowodzi dojrzałości naukowej Kandydatki. Pragnę podkreślić, że pracę doktorską mgr Barbary Anny Plewik cechuje aktualność omawianej problematyki oraz walory poznawcze i praktyczne. Uważam, że problem naukowy ocenianej pracy został postawiony i rozwiązany prawidłowo. Cel pracy został osiągnięty, uzyskane wyniki stanowiły podstawę do wyciągnięcia rzeczowych wniosków.

W związku z powyższym oceniając pozytywnie przedstawioną pracę stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art., 13 ust. 1 ustawy z dnia 15 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U Nr 65, poz. 595, z późn. zm) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2019 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r.

poz.1669 z późn. zm) i przedstawiam Radzie Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Barbary Anny Plewik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 10 lipca 2023.

Prof. dr hab. Irena Choroszy-Król

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ZAKŁAD NAUK PODSTAWOWYCH  
kierownik  
Irena Choroszy-Król  
prof. zw. dr hab. Irena Choroszy-Król