

Prof. dr hab. med. Małgorzata Bulanda

Katedra Mikrobiologii

Collegium Medicum UJ

Kraków, dnia 06 czerwca 2023

Recenzja

pracy doktorskiej Pani lek med. Marty Idziak:

„Wpływ dekolonizacji jamy ustnej na częstość występowania zapaleń płuc u pacjentów wentylowanych mechanicznie”

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Promotor: Dr hab. Wiesława Duszyńska, Prof. nadzw.

Przedstawiona do recenzji praca poświęcona jest jednej z najważniejszych form zakażeń związanych z opieką medyczną, jakim jest szpitalne zapalenie płuc, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów wentylowanych mechanicznie. Jednym z patomechanizmów zakażeń / zapaleń płuc (zwłaszcza u pacjentów poddawanych wentylacji mechanicznej) jest przedostanie się drobnoustrojów z górnych dróg oddechowych, szczególnie drobnoustrojów zasiedlających jamę ustną chorego. Mikrobiom jamy ustnej pacjenta hospitalizowanego zwłaszcza poddawanego instrumentacji dróg oddechowych, w krótkim czasie, ulega zmianie. Następuje kolonizacja tego regionu szczepami drobnoustrojów najczęściej pochodzącymi ze środowiska szpitalnego.

Niezaprzeczalnie, na podstawie obserwacji codziennej pracy z pacjentem hospitalizowanym na Oddziałach Intensywnej terapii, powikłanie jakim jest zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną, pogarsza jego stan ogólny, a niekiedy zagraża życiu tego chorego.

Znajomość drobnoustrojów kolonizujących jamę ustną chorego sztucznie wentylowanego pozwala na optymalne zastosowanie antyseptyku do dekolonizacji ewentualnego źródła powikłania jakim może być zapalenie płuc. W pracy Doktorantka przedstawia szczegółowo jeden z elementów profilaktyki przed tym powikłaniem, mianowicie różne metody dekolonizacji drobnoustrojami jamy ustnej pacjentów wentylowanych mechanicznie. Doktorantka stara się poszerzyć wiadomości na temat różnych metod dekontaminacji jamy ustnej i określić czy zastosowanie tych różnych metod wpływa na redukcję częstości występowania zapaleń płuc związanych z wentylacją mechaniczną.

Sprawdzenie przydatności nowych metod profilaktycznych, w tym dekontaminacji jamy ustnej, to bardzo istotny aspekt poznawczy.

Wyżej wymienionym problemom jest poświęcona oceniana praca, a więc sam wybór tematu jest ciągle aktualny i mający duże wartości praktyczne.

Przedstawiona monograficzna praca ma układ typowy (spis treści, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody badawcze, wyniki, omówienie, wnioski i podsumowanie oraz spis piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim) dla rozpraw doktorskich.

W ocenianej pracy brak spisu skrótów oraz spisu rycin i tabel stosowanych w całym tekście pracy, co jest przyjęte w pracach doktorskich i często ułatwia czytającemu ocenę pracy.

Dysertacja zawarta jest na 79 stronach maszynopisu, a w spisie literatury widnieje aż 124 pozycji piśmiennictwa z zakresu przedmiotu badań.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt zamieszczenia w spisie i cytowanie w tekście prawie 1/3 znaczących pozycji prac pochodzących z ostatnich pięciu lat, w tym kilku z roku 2022, autorów zagranicznych, ale też kilku polskich, w tym z własnego ośrodka.

We **wstępie** (dane z piśmiennictwa) zawartym na 17 stronach maszynopisu, podzielonym na trzy zasadnicze części, Doktorantka zapoznaje czytającego, z zagadnieniami dotyczącymi szpitalnych zapaleń płuc. W pierwszej części podaje dane epidemiologiczne tej formy zakażeń oraz zalecane działania profilaktyczne. W drugiej części uszczegóławia definicję, epidemiologię, patogenezę (uwzględnia i omawia czynniki ryzyka rozwoju zapaleń płuc) wraz z etiologią (problem wielooporności czynników etiologicznych) oraz działania diagnostyczne i metody zapobiegawcze (np. pakiety wentylacyjne – VAP bundels) w występowaniu zapalenia płuc związanych z obecnością sztucznych dróg oddechowych i wentylacją mechaniczną (VAP).

Trzecia część wstępu poświęcona jest omówieniu kompleksowej toalecie jamy ustnej chorych hospitalizowanych na OIT oraz sposobom dekolonizacji tej przestrzeni za pomocą środków antyseptycznych. W wydzielonych podrozdziałach Doktorantka szczegółowo omawia charakterystykę dwóch z nich: chlorheksydyny i oktenidyny.

Omawiany rozdział (wstęp) jest dobrze zredagowany, zawiera wiele aktualnych informacji dotyczących częstości występowania tej formy zakażenia na świecie i w Europie, w tym w Polsce, także z własnego ośrodka. Na wyróżnienie zasługuje część wstępu omawiającego metody diagnostyczne mikrobiologiczne stosowane w rozpoznaniu czynnika etiologicznego zapalenia płuc oraz szczegółowo omówiona strategia zapobiegawcza w tej formie zakażenia (pakiety wentylacyjne/ respiratorowe – VAP bundels).

Z obowiązku recenzenta proponuję w przyszłych pracach uaktualnić nazewnictwo: zakażenia szpitalne zmienić na związane z opieką zdrowotną lub

choć nadmienić, że obecnie stosuje się taką definicję, ale z „wygody” nadal używa się starej nazwy. Dodatkowo proponuję nie stosować określenia flora danego regionu tylko mikrobiom. Stwierdzam także drobne pomyłki w nazwach drobnoustrojów np. Candida a nie Candidia, Stenotrophomonas a nie Stenotrofomonas, czy *Klebsiella oxytoca* a nie *K. oxytoga*.

Założenia i cele pracy zostały dobrze sformułowane i konsekwentnie realizowane w czasie prowadzonych badań.

Głównym celem badania była próba określenia zależności pomiędzy stosowaniem trzech różnych metod dekolonizacji jamy ustnej, a częstością występowania VAP i jakością flory zarówno kolonizującej gardło, jak i odpowiedzialnej za zapalenie płuc, z uwzględnieniem tzw. „patogenów alarmowych”.

Dodatkowym celem było zbadanie wpływu tych różnych metod dekolonizacji jamy ustnej na czas leczenia zapalenia płuc u chorych hospitalizowanych w OIT, śmiertelność wśród tych chorych oraz wymiar farmakoekonomiczny. Aby realizować te cele Autorka zadaje sobie 10 istotnych pytań, na które stara się w dalszej części swej pracy odpowiedzieć.

Rozdział „**Materiał i metody**”

Badania miały charakter obserwacyjny, retrospektywno-prospektywny i objęły 1732 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii USK we Wrocławiu w okresie trzech lat (od 01 stycznia 2017 roku do 31 grudnia 2019 roku). Chorzy wymagali instrumentacji dróg oddechowych rurką intubacyjną lub tracheostomią, a terapia respiratorem była dłuższa niż 48 godzin.

Trzy grupy chorych badane w trzech różnych okresach czasowych z zastosowaniem różnych metod dekolonizacji jamy ustnej to:

- grupa I (n=581) od 01.01.2017 do 31.12.2017 – dekolonizacja 0,2% roztworem chlorheksydyny,
- w grupa II (n=578) od 01.01.2018 do 31.12.2018 – dekolonizacja 0,1 % oktenidyną,
- w grupa III (n=573) od 01.01.2019 do 31.12.2019 – dekolonizacja chlorheksydyną 2% przez pierwsze 48 godzin wentylacji, a następnie 0,5% roztworem chlorheksydyny.

Przeprowadzenie analiz dotyczących problemów badawczych stanowiących cel niniejszej pracy uzyskano z historii chorób pacjentów, dokumentacji elektronicznej szpitala i wyników badań mikrobiologicznych Laboratorium Mikrobiologicznego USK. Wykorzystano również dane gromadzone podczas rejestracji zakażeń związanych z opieką medyczną w postaci comiesięcznych raportów oddziałowych. Do oceny wpływu częstości występowania VAP na ekonomikę szpitala zastosowano uproszczone wyliczenia kosztów w oparciu o wyliczenia kosztu osobodnia hospitalizacji w OIT sporządzone przez administrację USK w 2018 r.

Omówione i zastosowane w monitorowaniu zakażeń VAP wskaźniki epidemiologiczne w badanych grupach nie budzą żadnych zastrzeżeń. Opracowanie statystyczne przeprowadzono za pomocą narzędzi arkusza kalkulacyjnego MS Excel 2016 PL. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$, a wybrane testy do badań ilościowych są prawidłowe.

Wyniki badań opracowano na 11 stronach tekstu, przedstawiono je w 6 tabelach i 1 rycinie. Całość rozdziału Autorka podzieliła na pięć części.

W **pierwszej** przedstawia dane dotyczące charakterystyki wszystkich chorych i grup badanych (tabela 1). Analizie ogółem poddano 1732 pacjentów, w trzech grupach badawczych była podobna liczba chorych, przeważali mężczyźni, średni wiek w badanych grupach podobny ok. 59 lat, najczęściej po zabiegach

chirurgicznych, średnie wartości skali APACHE II- 19,92, chorzy z objawami sepsy lub z rozpoznaniem wstrząsu septycznego. Najczęstszym rodzajem zakażenia było zapalenie płuc i zakażenia wewnątrzbrzuszne. Śmiertelność pacjentów OIT wynosiła 30%. W grupach badawczych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla poszczególnych parametrów.

W **drugiej** części wyników Doktorantka porównuje częstość, gęstość zapadalności na VAP oraz czas leczenia i śmiertelność u chorych z VAP przy zastosowaniu różnych (3) metod dekontaminacji jamy ustnej (tabela 2 i rycina 1). Najniższą liczbę i częstość VAP stwierdzono w grupie III, tym niemniej częstość VAP w trzech grupach badawczych nie różniła się statystycznie. Najniższą wartość gęstości zapadalności na VAP stwierdzono także w grupie III, ale różniła się ona istotnie statystycznie w porównaniu zarówno do grupy II jak i I. Czas leczenia w OIT i całkowity czas hospitalizacji chorych z VAP w poszczególnych grupach nie różnił się statystycznie. W dalszych analizach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności zarówno w OIT jak i szpitalnej u chorych z VAP leczonych w poszczególnych latach, chociaż stwierdzono znacznie wyższy odsetek zgonów chorych z VAP po wypisie z OIT w grupie III niż w grupie I i II.

Trzecia część wyników poświęcona jest aspektom farmakoekonomicznym oraz wpływowi występowania VAP na wyniki leczenia w OIT niezależnie od stosowanych metod dekontaminacji jamy ustnej (tabela 3).

Stwierdzono istotnie statystycznie dłuższy -średni pobyt pacjentów z VAP, co oczywiście przekładało się znacznie na wzrost kosztów leczenia na 1 pacjenta, natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności szpitalnej pomiędzy grupą pacjentów z VAP, a grupą chorych bez tego powikłania.

Dwie ostatnie części (**czwarta i piąta**) to analizy badań mikrobiologicznych ustalających czynniki etiologiczne VAP u chorych z tym powikłaniem w trzech grupach badawczych (tabela 4) oraz patogenów odpowiedzialnych za kolonizację gardła u chorych z VAP przy zastosowaniu trzech metod dekontaminacji (tabela 5 i 6).

Z drzewa oskrzelowego chorych najczęściej izolowano we wszystkich grupach badawczych szczepy *A. baumannii*, następnie *K. pneumoniae* oraz *P. aeruginosa*, a odsetek patogenów alarmowych w trzech okresach badawczych był istotnie różny (tabela 4).

W grupie I stwierdzono najniższy odsetek zakażeń powodowanych przez szczepy *A. baumannii* XDR/MDR, *K. pneumoniae* ESBL(+), oraz najwyższy odsetek zakażeń wywoływanych przez *P. aeruginosa* oraz MRSA- (dekolonizacja jamy ustnej i gardła CHX w stężeniu 0,2%).

W grupie II stwierdzono najwyższy odsetek zakażeń, których czynnikiem etiologicznym były szczepy *A. baumannii* XDR/MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+), oraz najniższy odsetek VAP wywołanych szczepami *P. aeruginosa* i MRSA – (dekolonizacja jamy ustnej i gardła przy pomocy oktenidyny).

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą I a grupą II w liczbie VAP wywołanych przez *A. baumannii* XDR/MDR. Pozostałe porównawcze analizy statystyczne częstości VAP wywołanych wybranymi patogenami nie wykazały znamiennego wpływu różnych metod dekolonizacji na zwiększenie lub zmniejszenie liczby zakażeń wywołanych poszczególnymi patogenami.

W części **piątej** wyników (tabela 5 i 6) przedstawiono wyniki analizy ogólnej i szczegółowej drobnoustrojów wyhodowanych z wymazów z gardła w trzech grupach badawczych.

W grupie I (rok 2017- stosowano niższe stężenie CHX) wśród szczepów kolonizujących gardło u chorych z VAP dominowały w tym samym stopniu Gram-ujemne pałeczki niefermentujące co Gram-dodatnie ziarenkowce.

W grupie II (rok 2018- stosowano OCT) i grupie III (rok 2019- stosowano wyższe stężenie CHX) w kolonizacji gardła największy i większy niż w grupie I udział miały Gram-ujemne pałeczki niefermentujące (tabela 5).

Tabela 6 wykazuje, że najczęstszym izolowanym drobnoustrojem we wszystkich grupach był *A. baumannii*, w dalszej kolejności *Enterococcus spp.* i *K. pneumoniae*.

Najwyższy odsetek kolonizacji gardła przez szczepy *A. baumannii* XDR/MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+) stwierdzono w **grupie II**, gdy do dekolonizacji jamy ustnej używano oktenidyny. W tej samej grupie stwierdzono jednocześnie najniższy odsetek *P. aeruginosa*, MRSA i *Enterococcus spp.* wśród szczepów kolonizujących gardło u chorych z VAP.

Najniższy odsetek kolonizacji gardła *A. baumannii* XDR/MDR i *Candidia spp.* stwierdzono w **grupie I** (dekolonizacja jamy ustnej i nosowej CHX w stężeniu 0,2%). W tej samej grupie stwierdzono jednocześnie najwyższy odsetek MRSA i *Enterococcus spp.* w kolonizacji jamy ustno-gardłowej.

Natomiast najniższy odsetek *K. pneumoniae* ESBL(+) wśród szczepów kolonizujących gardło u chorych z VAP stwierdzono w **grupie III**, gdzie do dekolonizacji jamy ustno-gardłowej używano wyższych stężeń CHX (2% i 0,5%). Jednocześnie w tej grupie stwierdzono najwyższy odsetek kolonizacji gardła *P. aeruginosa* i *Candida spp.*

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą I a grupą II w częstoci kolonizacji gardła szczepami *A. baumannii* XDR/MDR (22,6% vs 31,9%, $p=0,023$).

Pozostałe porównawcze analizy statystyczne częstoci patogenów odpowiadających za kolonizację gardła u chorych z VAP nie wykazały znamienego wpływu różnych metod dekolonizacji na zwiększenie lub zmniejszenie odsetka kolonizacji jamy nosowo-gardłowej poszczególnymi patogenami.

Wyniki te, jak zaznacza sama Autorka, wskazują na celowość dalszych badań z użyciem większej liczby preparatów antyseptycznych, ze względu na ciągłą dyskusję w zakresie wpływu tej formy zapobiegawczej w występowaniu i konsekwencjach wystąpienia VAP.

Kolejny rozdział pracy **Omówienie** zawarty na 11 stronach maszynopisu napisany jest bardzo dobrze, ten rozdział uważam za bardzo wartościowy.

Autorka po kolei i szczegółowo omawia swoje poszczególne wyniki i porównuje je z badaniami innych autorów z innych ośrodków. Sama Autorka stwierdza, że badania posiadają pewne ograniczenia, w tym przede wszystkim, że badanie było jednoośrodkowe i prowadzone w długim okresie obserwacji (dynamika zmian sytuacji epidemiologicznej oddziału). Tym niemniej wyniki tych badań są wstępem do prowadzenia dalszych badań np. w wielu polskich OIT.

Wnioski (w liczbie 13) wyciągnięte przez Panią lek Martę Idziak są jasno sformułowane, prawdziwe i bezpośrednio wynikające z uzyskanych wyników, w pełni realizujące założony cel pracy.

Pracę oceniam jako bardzo dobrą.

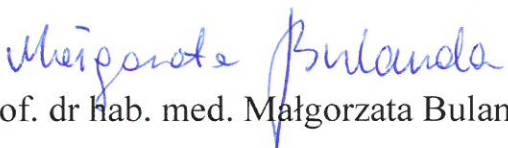
W uzasadnieniu chciałabym zaznaczyć, że nadzór nad zakażeniami występującymi na OIT to szczególnie trudne zadanie. Wszystkie prace badawcze (a jest ich mało), zwłaszcza w zakresie zapobiegania powikłaniom jakimi są zakażenia związane z opieką medyczną są bardzo cenne. Zatem na szczególne wyróżnienie zasługuje ich aspekt praktyczny, mogący w wielu sytuacjach pomóc Zespołom Kontroli Zakażeń w polskich szpitalach wprowadzić nowe, skuteczne metody nadzoru, w tym metody zapobiegawcze

nad pacjentami wentylowanymi mechanicznie i narażonymi na występowanie VAP.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego, a jej zawartość wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w danej dziedzinie naukowej.

Stwierdzam, że Rozprawa doktorska Pani lek. Marty Idziak spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2018 r. poz. 1669 z późn. Zm.)

Zatem pozwalam sobie przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich, wniosek o dopuszczeniu Pani lek. Marty Idziak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. med. Małgorzata Bulanda