

Lublin, dn. 7.09.2014 r.

UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej
z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej
20-093 Lublin, ul. dr. W. Ciołkowskiego 1
tel./fax (081) 742-37-72

Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Analiza epidemiologiczna i ocena zmian oporności na antybiotyki szczepów *Acinetobacter baumannii* complex izolowanych od pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku w latach 2009-2013 wykonanej przez Panią mgr Annę Karolinę Jurczak w Zakładzie Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku pod kierunkiem Pani prof. dr hab. n. med. Elżbiety Anny Trynieszewskiej

Bakterie z rodzaju *Acinetobacter* należą do grupy Gram-ujemnych pałeczek niefermentujących, szeroko rozpowszechnionych w środowisku. Należą do nich ważne patogeny oportunistyczne, stanowiące aktualny, a zarazem narastający problem w środowisku szpitalnym. W praktyce klinicznej najczęściej izoluje się szczepy należące do gatunku *A. baumannii*, wchodzące w skład blisko spokrewnionej genetycznie grupy *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex (ACB complex). W ostatnich latach obserwuje się niepokojący wzrost częstości izolacji szczepów ACB complex, głównie *A. baumannii* opornych na większość lub wszystkie dostępne leki przeciwbakteryjne. Stwarza to poważne problemy terapeutyczne, w związku z czym w ocenie sytuacji epidemiologicznej szpitala konieczne jest ciągłe monitorowanie częstości występowania szczepów lekoopornych tego gatunku, zarówno w aspekcie analizy długoterminowej jak i bieżącej.

Pani mgr Anna Karolina Jurczak podjęła realizację pracy doktorskiej w zakresie tej właśnie tematyki, za cele stawiając sobie ocenę częstości izolowania i występowania szczepów ACB complex w poszczególnych oddziałach i klinikach w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku oraz ocenę zmian oporności izolowanych szczepów ACB complex na wybrane antybiotyki na przestrzeni lat 2009-2013 według zaleceń CLSI (clinical and Laboratory Standards Institute) i EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Oceniając recenzowaną pracę doktorską pod względem formalnym, należy zaznaczyć, że w wersji drukowanej liczy ona 162 strony i zawiera rozdziały typowe dla prac o charakterze retrospektywnym opartych o dane eksperymentalne, tj. WSTĘP, CELE PRACY, MATERIAŁ I METODY,

WYNIKI, DYSKUSJA, WNIOSKI, STRESZCZENIE, SUMMARY i PIŚMIENNICTWO. Główne rozdziały pracy poprzedzone są wykazami nazw i skrótów, rycin (21 rycin) oraz tabel (31 tabel). Uważam, że w wykazie nazw i skrótów powinny być uwzględnione tylko często używane określenia. PIŚMIENNICTWO zawiera 193 pozycje, adekwatne do problematyki pracy, w tym pozycje z ostatnich 5 lat. Należy jednak zaznaczyć, że spis bibliograficzny powinien być ujednolicony w obrębie poszczególnych rodzajów pozycji literaturowych.

WSTĘP pracy liczący 38 stron stanowi bardzo dobre wprowadzenie w problematykę związaną z recenzowaną pracą doktorską. Autorka przedstawia w tym rozdziale charakterystykę bakterii z rodzaju *Acinetobacter*, w tym z grupy *ACB complex*, z uwzględnieniem ich taksonomii oraz identyfikacji genotypowej, jak również antybiotyków skutecznych w zakażeniach o etiologii *ACB complex* oraz mechanizmy lekooporności tych bakterii. WSTĘP świadczy o dogłębnej i ugruntowanej wiedzy Doktorantki w zakresie tematyki, będącej przedmiotem rozprawy. Należy jednak zaznaczyć, że numeracja podrozdziałów we WSTĘPIE powinna być skorygowana.

Rozdział MATERIAŁ i METODY liczący 4 strony zawiera informacje dotyczące archiwalnych wyników badań laboratoryjnych uzyskanych na przestrzeni lat 2009-2013 w Zakładzie Diagnostyki Mikrobiologicznej i Immunologii Infekcyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku wraz z opisem stosowanej metodyki. Wyniki tych badań stanowiły dane wyjściowe do analizy retrospektywnej przeprowadzonej w niniejszej pracy. Zaznaczono również, że cechy jakościowe poddano analizie statystycznej, stosując test Chi-kwadrat oraz poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

W rozdziale WYNIKI liczącym 58 stron Autorka zaznacza, że w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku w latach 2009-2013 wyizolowano 4589 szczepów *ACB complex*, przy czym średnia częstość izolacji tych szczepów wynosiła 16,73% wszystkich dodatnich posiewów bakteriologicznych w szpitalu. Wyniki analizy retrospektywnej przedstawiono w postaci 20 rycin oraz 21 tabel. Przedstawiona w pracy analiza w pierwszej części dotyczyła występowania szczepów *ACB complex* w zależności od oddziału szpitalnego i materiału klinicznego. Największy odsetek szczepów izolowano z materiałów klinicznych pobranych od pacjentów hospitalizowanych w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Blokiem Operacyjnym (46,42-58,39% w poszczególnych latach z wyraźną tendencją narastającą do 2012 roku oraz niewielkim spadkiem w 2013 roku, zaś materiałem klinicznym, z którego najczęściej izolowane szczepy *ACB complex* była wydzielina z oskrzeli (38,7-50,08% w poszczególnych latach, jednak z wyraźną tendencją spadkową). W drugiej części rozdziału WYNIKI stanowiącej zasadniczą część tego rozdziału przedstawiono szczegółową analizę lekowrażliwości szczepów *ACB complex* zgodnie z wcześniej obowiązującymi zaleceniami CLSI oraz

zaleceniami EUCAST stosowanymi od kwietnia 2011 roku. Przedstawione wcześniej przez Autorkę porównanie rekomendacji CLSI i EUCAST w przypadku interpretacji lekowrażliwości szczepów *ACB complex* wskazuje na istotne różnice, w zależności od rekomendacji. Wśród wybranych szczepów w 2013 roku wykonano test wykrywający metalo-beta-laktamazy; w przypadku każdego szczepu uzyskano wynik negatywny. Może lepiej byłoby unikać pewnych skrótów myślowych i stosować w pracy, np. frazę „szczepy z oznaczoną wrażliwością na dany antybiotyk” niż „szczepy z oznaczonym antybiotykiem”, podobnie jak „wrażliwość na antybiotyk oznaczono” niż „antybiotyk oznaczono”, itp.

Rozdział DYSKUSJA liczący 18 stron zawiera omówienie przedstawionych w pracy wyników analizy retrospektywnej w konfrontacji z danymi literaturowymi dotyczącymi szczepów z rodzaju *Acinetobacter* izolowanych w różnych krajach europejskich i pozaeuropejskich czy też w różnych częściach Polski. Autorka podkreśla, że monitorowanie sytuacji epidemiologicznej w tym zakresie w aspekcie ogólnopolskim i regionalnym ma niezwykle istotne znaczenie w realizacji racjonalnej szpitalnej polityki antybiotykowej.

We WNIOSKACH kończących pracę (wnioski nr 1-3) Autorka zwraca uwagę na ogólną częstość izolacji szczepów *ACB complex* u pacjentów hospitalizowanych w latach 2009-2013 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku oraz najwyższą częstość izolacji tego drobnoustroju w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Blokiem Operacyjnym, jak również z materiałów pobranych z dolnych dróg oddechowych. Ponadto, stwierdza, że antybiotykiem o najwyższej aktywności wobec analizowanych szczepów była kolistyna, a oporność na imipenem w badanym okresie utrzymywała się na wysokim poziomie (wnioski nr 4-5). Zwraca również uwagę na istotne statystycznie różnice w interpretacji wyników lekowrażliwości w zależności od rekomendacji CLSI vs EUCAST (wniosek nr 6). Wydaje się, że wniosek nr 7 powinien być przeredagowany, podkreślając konieczność analizy lekowrażliwości szpitalnych patogenów nie tylko w skali całego szpitala, ale przede wszystkim na poszczególnych oddziałach, co ma bardzo ważne znaczenie w kontekście określania zasad terapii empirycznej.

Podsumowując, rozprawa doktorska pt. „Analiza epidemiologiczna i ocena zmian oporności na antybiotyki szczepów *Acinetobacter baumannii complex* izolowanych od pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku w latach 2009-2013 wykonana przez Panią mgr Annę Karolinę Jurczak stanowi oryginalne i wartościowe opracowanie, posiadające ważny aspekt teoretyczny i praktyczny, zwłaszcza w kontekście zasad racjonalnej antybiotykoterapii w dobie narastającej oporności bakterii na antybiotyki, szczególnie patogenów szpitalnych należących do grupy tzw. patogenów alarmowych. Recenzowana praca spełnia wszystkie ustawowe wymagania stawiane tego typu dysertacjom zarówno pod względem merytorycznym jak i

formalnym. W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani mgr Anny Karoliny Jurczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Mikrobiologii Farmaceutycznej
z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej

prof. dr *hab.* Anna Malm