

AUTOREFERAT

Opis osiągnięć i dorobku naukowego

dr n. med. Anna Różańska

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Katedra Mikrobiologii, Zakład Epidemiologii Zakazań

Kierownik zakładu: prof. dr hab. med. Małgorzata Bulanda

1) **Imię i nazwisko: Anna Różańska**

2) **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:**

- a) Dyplom ukończenia Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w roku 1996, magister chemii (specjalność chemia biologiczna)
- b) Dyplom ukończenia Wydziału Zarządzania Akademii Ekonomicznej w Krakowie w roku 1998, magister (kierunek zarządzanie i marketing)
- c) Dyplom doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej w roku 2008– Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, tytuł rozprawy doktorskiej: „Analiza sytuacji epidemiologicznej oraz kosztów zakażeń szpitalnych na przykładzie obserwacji w wybranych szpitalach”, promotor – prof. dr hab. Piotr Heczko
- d) Świadectwo ukończenia studiów podyplomowych w zakresie biologii molekularnej w Krakowie w roku 2014, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego

3) **Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

- a) Uniwersytet Jagielloński, Wydział Fizyki, Zakład Fizyki Jądrowej – referent techniczny, 1996 – 1999
- b) Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie
 - Studia doktoranckie, Wydział Lekarski, 2000 – 2004
 - Katedra Mikrobiologii, specjalista naukowo-techniczny, 1999 – 2011
 - Katedra Mikrobiologii, Zakład Epidemiologii Zakażeń, adiunkt, 2011 i nadal

4) **Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 Ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2008 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 ze zm.)**

A. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Badania nad przeciwdrobnoustrojowymi właściwościami miedzi i jej stopów z przeznaczeniem na powierzchnie dotykowe w jednostkach opieki zdrowotnej”

B. Cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

1. Różańska A, Romaniszyn D, Chmielarczyk A, Bulanda M. (2017) Bacteria contamination of touch surfaces in Polish hospital wards. Med. Pr. 68 (4) s. 459-467 (IF= 0.416, MNiSW: 15.000)

2. Róžańska A, Chmielarzyk A, Romaniszyn D, Sroka-Oleksiak A, Bulanda M, Walkowicz M, Osuch P, Knych T. (2017) **Antimicrobial Properties of Selected Copper Alloys on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Different Simulations of Environmental Conditions: With vs. without Organic Contamination.** Int J Environ Res Public Health. 20;14(7). pii: E813. doi: 10.3390/ijerph14070813 (IF=2,201, MNSiW=25)
3. Róžańska A, Chmielarzyk A, Romaniszyn D, Bulanda M, Walkowicz M, Osuch P, Knych T. (2017) **Antibiotic resistance, ability to form biofilm and susceptibility to copper alloys of selected staphylococcal strains isolated from touch surfaces in Polish hospital wards.** Antimicrob Resist Infect Control 14;6:80. doi: 10.1186/s13756-017-0240-x. eCollection 2017 (IF=2,989, MNSiW=25)
4. Róžańska A, Chmielarzyk A, Romaniszyn D, Majka G, Bulanda M. (2018) **Antimicrobial effect of copper alloys on *Acinetobacter* species isolated from infections and hospital environment.** Antimicrob Resist Infect Control 7:10 DOI 10.1186/s13756-018-0300-x (IF=2,989, MNSiW=25)
5. Bulanda M, Chmielarzyk A, Romaniszyn D, Róžańska A. (2017) **Przeciwdrobnoustrojowe właściwości miedzi - możliwości zastosowania w zakładach opieki zdrowotnej.** OPM Ogólnopol Prz Med., 9: 50-55 (IF=0, MNiSW=3)

Łączna wartość bibliometryczna publikacji wynosi: IF = 8,495 MNiSW = 93

C. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników

Wstęp

Przenoszenie czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych (w szczególności bakterii) drogą kontaktową jest nadal – mimo stosowania reżimu sanitarnego – nader częste. Problem przenoszenia drobnoustrojów nabiera szczególnej wagi w przypadku pojawiania się w środowisku szpitalnym drobnoustrojów wieloopornych – jak metycylino odporne gronkowce (MRSA, MRSE), wankomycyno odporne enterokoki (VRE), czy pałeczki niefermentujące. Najczęstszym wektorem pośredniczącym w przenoszeniu drobnoustrojów są ręce personelu i chorych, zaś rezerwuarem powierzchni najczęściej dotykane (klamki, blaty szafek, wyłączniki światła i inne), na których to powierzchniach drobnoustroje mogą przetrwać przez długi okres czasu.

Na bakterie kontaminujące środowisko szpitalne, a szczególnie często dotykane powierzchnie, narażeni są zarówno pracownicy szpitali, jak i pacjenci. Ekspozycja na te czynniki u pracowników może skutkować pojawieniem się chorób, które w tym przypadku

zaliczane są do chorób zawodowych, a w przypadku pacjentów skutki ekspozycji definiuje się jako zdarzenia niepożądane.

Zapobieganiu zakażeniom zarówno wśród personelu szpitali, jak i pacjentów, służą różnego rodzaju procedury szeroko pojętej higieny szpitalnej – dekontaminacji sprzętu i powierzchni, higieny rąk, stosowanie środków ochrony osobistej. Jednak ich skuteczność jest ograniczona, ze względu na błędy wynikające ze stosowania w sposób nieprawidłowy, a czasem niewykonywanie, pomimo istniejących zaleceń. W szczególności dotyczy to procedury higieny rąk, ale także stosowania barierowych środków ochrony osobistej. Garus-Pakowska w badaniu obserwacyjnym stwierdziła, że w sytuacji przed kontaktem z pacjentem zaledwie 16,8% lekarzy i 4,7% pielęgniarek wykonuje higienę rąk zgodnie z zaleceniami, po kontakcie odpowiednio 53,1% oraz 25,3%.¹ Obserwacje te potwierdzają także wyniki innych polskich badań dotyczących wiedzy i praktyki higieny rąk pracowników medycznych polskich szpitali.

Ręce personelu stanowią jedną z najważniejszych dróg przenoszenia drobnoustrojów. W konsekwencji nieożywione środowisko szpitalne może być skontaminowane różnego rodzaju drobnoustrojami, zwłaszcza bakteriami potencjalnie chorobotwórczymi. Dotyczy to w szczególności powierzchni dotykowych pomieszczeń szpitalnych. Rozwiązanie tego problemu może stanowić wprowadzanie różnego rodzaju materiałów o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, jako uzupełnienie tradycyjnych metod dezynfekcji powierzchni i skóry. Podejmowanie tego rodzaju decyzji na poziomie poszczególnych jednostek ochrony zdrowia, w szczególności szpitali, powinno być poprzedzone analizą sytuacji epidemiologicznej (liczba i dominujące formy zakażeń, ich etiologia i drogi przenoszenia, rezerwuary, kontaminacja środowiska), ale także skuteczności funkcjonujących procedur dekontaminacji.

Powierzchnie dotykowe o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych natomiast powinny posiadać następujące cechy:

- właściwości hamujące wzrost drobnoustrojów, a na pewno stwarzać warunki niesprzyjające ich namnażaniu.
- udokumentowaną skuteczność w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zakażeń szpitalnych.
- ekonomiczną opłacalność, trwałość, łatwość w utrzymaniu i zadowalającą estetykę

¹ Garus-Pakowska A, Sobala W, Szatko F. Observance of hand washing procedures performed by the medical personnel before patient contact. Part I. *Int J Occup Med Environ Health* Mar;26(1):113-21. doi: 10.2478/s13382-013-0092-4. Epub 2013 Mar 26, Garus-Pakowska A, Sobala W, Szatko F. Observance of hand washing procedures performed by the medical personnel after the patient contact. Part II. *Int J Occup Med Environ Health* 2013 Apr;26(2):257-64. doi: 10.2478/s13382-013-0094-2. Epub 2013 May 28

Jednym z takich specyficznych materiałów jest miedź - Cu^+ o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Odpowiadający za to zjawisko mechanizm nie jest jeszcze w pełni poznany, ale według dotychczasowych badań miedź powoduje szybkie unieszkodliwianie poprzez błyskawiczną, ostrą reakcję szokową znaną jako niszczenie kontaktowe (contact - killing).

Chociaż przeciwdrobnoustrojowe właściwości miedzi i efektywność elementów wyposażenia pomieszczeń szpitalnych zawierających Cu^+ potwierdzono w badaniach laboratoryjnych oraz klinicznych, ciągle niewiele szpitali czy innych jednostek ochrony zdrowia wprowadziło je do użycia. Gorman and Humphreys analizując zaawansowanie i stopień wykorzystania miedzi, jako materiału o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych w zapobieganiu i kontroli zakażeń wywiedli wniosek, że jest to obszar, który ciągle wymaga dodatkowych badań w wielu obszarach.² Pewną wadą powierzchni dotykowych wykonanych z materiałów o przeciwdrobnoustrojowych właściwościach na bazie miedzi jest ich podatność na korozję wywołaną potem rąk ludzkich, która w miarę eksploatacji istotnie obniża walory estetyczne produktów. Ponadto, dla wielu osób srebrny połysk typowy dla wyrobów ze stali nierdzewnej kojarzy się ze sterylnością, a zatem bezpieczeństwem mikrobiologicznym. Aires and Verran zwracają uwagę na problem mycia czy dezynfekcji powierzchni wykonanych ze stopów miedzi, ponieważ zanieczyszczenia organiczne mają lepsze powinowactwo do wyrobów z zawartością miedzi niż do stali nierdzewnej³.

Jednak wiele (prawie 500) stopów miedzi posiada certyfikat Environmental Protection Agency (EPA), chociaż katalog ten nie jest zamknięty. Prace nad wytworzeniem stopów miedzi o optymalnych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych i walorach użytkowych trwają i niezbędnym etapem tego rodzaju badań jest określenie przeciwdrobnoustrojowych właściwości poszczególnych materiałów.

Badania przeciwdrobnoustrojowych właściwości miedzi i jej stopów wykonywane były dotychczas z wykorzystaniem różnych metod. Dostępne są też opracowania normatywne, w tym rekomendacje Environmental Protection Agency oraz tzw. norma japońska. Mogą być one wykorzystane do oceny właściwości przeciwdrobnoustrojowych różnych materiałów, jednak metodologia badań nie odzwierciedla w pełni rzeczywistych warunków panujących w jednostkach opieki zdrowotnej i jest niewystarczająca dla potrzeb badań naukowych.

² O'Gorman J, Humphreys H. Application of copper to prevent and control infection. Where are we now? *J Hosp Infect* 2012; 81: 217-223

³ Airey P, Verran J. Potential use of copper as a hygienic surface: problems associated with cumulative soiling and cleaning. *J Hosp Infect* 2007; 67: 271-277

Cel przeprowadzonych badań

Celem niniejszego badania była ocena właściwości przeciwdrobnoustrojowych wybranych materiałów – stopów miedzi w odniesieniu do wzorcowych, jak i izolowanych z powierzchni dotykowych polskich oddziałów szpitalnych szczepów bakteryjnych. W celu wytypowania do badania szczepów występujących na powierzchniach dotykowych w oddziałach szpitalnych przeprowadzone zostały badania środowiskowe w oddziałach różnego typu wybranych szpitali w województwie małopolskim. Badania z wykorzystaniem szczepów wzorcowych *Staphylococcus aureus* oraz *Escherichia coli* posłużyły do opracowania metodyki badań zastosowanych w ocenie właściwości przeciwdrobnoustrojowych wybranych stopów miedzi wobec szczepów izolowanych ze środowiska szpitalnego. Poszczególne publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego prezentują metodykę i wyniki przeprowadzonych badań. Badania realizowane były w ramach projektu Antybakter: „Badania nad przeciwdrobnoustrojowymi właściwościami miedzi i jej stopów na wyroby o powierzchniach dotykowych do zastosowań w jednostkach opieki zdrowotnej”, finansowanego ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, nr PBS3/A9/32/2015.

Szczegółowe omówienie osiągnięcia naukowego

Publikacja nr 1

Celem badania, którego wyniki przedstawiono w pierwszej z cyklu publikacji, była ocena kontaminacji potencjalnie chorobotwórczymi bakteriami powierzchni dotykowych w oddziałach różnego typu wybranych szpitali w województwie małopolskim, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki gatunkowej izolowanych bakterii oraz analiza, czy pomiędzy różnymi szpitalami oraz różnymi oddziałami występują istotne różnice.

Badanie wykonano w 13 oddziałach trzech szpitali różnej wielkości i typu w województwie małopolskim. Wśród oddziałów, na których pobierane były wymazy środowiskowe, 3 (23%) stanowiły oddziały intensywnej terapii, 5 oddziałów to oddziały zabiegowe (38%) oraz 5 oddziały niezabiegowe (38%).

Próbki do badań pobierano za pomocą wymazów, z następujących powierzchni, mogących stanowić rezerwuar drobnoustrojów: blat roboczy na sali chorych, blat stolika przyłóżkowego, stojak do kroplówek, rama łóżka, dozownik mydła, dozownik preparatu dezynfekcyjnego, włącznik światła, monitor respiratora, telefon komórkowy, słuchawka

oddziałowego telefonu stacjonarnego, klawiatura komputera, blat wózka opatrunkowego (lub zabiegowego), klamka, pojemnik na rękawice ochronne, opakowanie na chusteczki.

Pobrane materiały hodowano na stałym podłożu z dodatkiem krwi oraz na podłożu płynnym (triptic soy broth, TSB). Próbki, z których wzrost obserwowany był tylko na podłożu płynnym, ponownie po namnożeniu wysiewano na agar krwawy. W tych przypadkach, gdzie uzyskiwany był wzrost na podłożu stałym po 24 h inkubacji, wynik oceniano półilościowo.

Identyfikację gatunkową przeprowadzono z wykorzystaniem testów biochemicznych API firmy Biomerieux oraz nowoczesnej metody jonizacji próbki połączonej z pomiarem jej masy (system MALDI-Tof-MS). Lekooporność oraz markery oporności oznaczano zgodnie z rekomendacjami EUCAST (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) z zastosowaniem metody dyfuzyjno-krażkowej.

Łącznie pobrano 161 próbek, z których w 52 po 24 godzinach hodowli na podłożu stałym uzyskano wzrost bakterii potencjalnie chorobotwórczych, a w dalszych 60 próbkach wzrost bakterii uzyskano po uprzednim namnożeniu materiału w podłożu płynnym i posiewie na podłożu stałym (48 h). W prawie połowie próbek, w których uzyskano dodatni wynik hodowli na podłożu stałym (48.1%) obserwowano wzrost średnio liczny. Liczba dodatnich posiewów uzyskanych w poszczególnych szpitalach, ani charakter wzrostu obserwowany na podłożu stałym po 24 h hodowli nie wykazał istotnych statystycznie różnic. Istotne statystycznie różnice stwierdzono w charakterze wzrostu (liczne, średnio liczne, nieliczne) w zależności od typu oddziału, tj. oddziały intensywnej terapii vs. inne. Odsetek dodatnich posiewów po 24 h i 48 h nie wykazywał różnic dla oddziałów różnego typu. Łącznie, w 69,6% próbek uzyskano wzrost dziewiętnastu różnych potencjalnie chorobotwórczych bakterii. Biorąc pod uwagę morfologię poszczególnych gatunków oraz ich zjadliwość, wyizolowane drobnoustroje zakwalifikowano do pięciu następujących grup: koagulazo-ujemne gronkowce - 85,7%, gronkowce złociste - 2,7%, paciorkowce (w tym *E. faecalis*) - 8,9%, pałeczki Gram-ujemne - 1,8% oraz pozostałe (inne) - 0,9%. Ze względu na liczebność tych grup do analiz różnic kontaminacji powierzchni pomiędzy oddziałami oraz szpitalami wyodrębniono trzy grupy - gronkowce koagulazo-ujemne, paciorkowce oraz pozostałe gatunki. We wszystkich szpitalach objętych badaniem najliczniej reprezentowane były koagulazo-ujemne gronkowce, ich odsetek wahał się od 77.3% do 95.8% i różnice te były istotne statystycznie ($p=0.036$). Ponad połowa - 57,1% analizowanych szczepów gronkowców wykazywała oporność na metycylinę, co jest jednoznaczne z opornością

na wszystkie antybiotyki β -laktamowe, oporność na gentamycynę wykazywało 42,9%, wobec ciprofloksacyny opornych było 37,8%, fenotyp MLSB prezentowało 50% izolatów.

Statystycznie istotne różnice w odniesieniu do częstości oraz rodzaju izolowanych bakterii potwierdzono także w wariancie, w którym wzięto pod uwagę wynik ujemny, wynik dodatni z opcjami izolacji tylko potencjalnie chorobotwórczych bakterii, innych (tu gatunki charakterystyczne dla środowiska, np. *Bacillus spp.*) oraz wzrost mieszany, tj. zarówno bakterie środowiskowe jak i potencjalne patogeny.

Istotne statystycznie różnice zaobserwowano w proporcji poszczególnych grup bakterii, podzielonych na potencjalnie patogene bakterie vs. brak wzrostu, wyhodowanych w materiałach pobranych w różnych oddziałach, zarówno w przypadku, gdy oddziały skategoryzowano wg schematu OIT/ nie OIT, jak i wg schematu OIT/ zabiegowy/ inny. W oddziałach intensywnej terapii potencjalnie chorobotwórcze bakterie izolowano z 58,1% próbek, natomiast w oddziałach innych – z 76,8%; przy wyodrębnieniu z innych niż OIT oddziałów zabiegowych i niezabiegowych najczęściej bakterie patogene izolowano z oddziałów niezabiegowych – 87,5%. Nie stwierdzono istotnych różnic w proporcjach poszczególnych grup bakterii potencjalnie chorobotwórczych (CNS-y vs. paciorkowce vs. pozostałe gatunki) izolowanych z materiałów pobranych z oddziałów różnego typu.

Wszystkie szpitale, w których pobierano próbki, to szpitale z wieloletnimi tradycjami rzetelnej kontroli zakażeń oraz z wdrożonym systemem zarządzania jakością. Mimo to, oprócz bakterii stanowiących typowych przedstawicieli fizjologicznej skóry (stwarzających potencjalne zagrożenie tylko dla niektórych pacjentów), w ponad jednej piątej (21,4%) dodatnich posiewów stwierdzono wzrost gatunków zaliczanych do typowych czynników etiologicznych zakażeń, w tym zakażeń szpitalnych.

Wymazy z powierzchni dotykowych w niniejszym projekcie pobierane były przed rozpoczęciem dnia pracy. W trakcie tradycyjnych godzin pracy, kiedy kontakty bezpośrednie różnego rodzaju są najczęstsze, można oczekiwać istotnie większej kontaminacji powierzchni dotykowych.

Pozytywną obserwacją w niniejszym badaniu jest jednak fakt, że najmniejsza kontaminacja powierzchni dotykowych stwierdzona została w oddziałach intensywnej terapii, co przede wszystkim ma przełożenie na bezpieczeństwo pacjentów tych oddziałów.

Ograniczeniem badania było przede wszystkim liczba szpitali, z których uzyskano materiał do badania, a także w pewnym stopniu metoda pobierania materiałów do badań. Materiały do badań pobierano za pomocą wymazów, z powierzchni ok. 10 cm², co nie pozwoliło na wykonanie badań ściśle ilościowych, a jedynie półilościowy opis wyników.

Do badania czystości mikrobiologicznej powierzchni często stosowana jest metoda odciskowa, w której drobnoustroje obecne na powierzchniach odciskane są bezpośrednio na podłożu wzrostowy, co ma wpływ na czułość oznaczenia. W tym przypadku próbki pobierano m.in. z takich powierzchni jak rama łóżka, słuchawka telefonu czy klamki/uchwyty, co istotnie ogranicza zastosowania metody odciskowej (ze względu na kształt powierzchni). Jednak pasaż pobranego materiału w płynnym podłożu wzrostowym stanowił sposób na zwiększenie czułości badań. Można założyć, że było to rozwiązanie skuteczne, bowiem w 70% wymazów uzyskano wzrost potencjalnie chorobotwórczych bakterii.

Zatem pomimo wskazanych ograniczeń, uzyskane wyniki umożliwiły ocenę kontaminacji bakteryjnej powierzchni dotykowych oddziałów szpitalnych.

Publikacja nr 2

Prace, których wyniki zostały opisane w publikacji nr 2, miały na celu ocenę właściwości przeciwdrobnoustrojowych 10 wybranych stopów miedzi, z wykorzystaniem dwóch wariantów eksperymentu, tj. symulacji warunków kontaminacji bakteriami w środowisku z zanieczyszczeniami organicznymi w porównaniu do środowiska bez zanieczyszczeń organicznych.

W niniejszym badaniu wykorzystano metodę ekspozycji mokrej (zmodyfikowana metodyka tzw. normy japońskiej) oraz szczepy z gatunku *Staphylococcus aureus* (SA) i *Escherichia coli* (EC). Warunki środowiska z zanieczyszczeniami organicznymi reprezentowała zawiesina bakterii w bulionie TSB, a bez zanieczyszczeń organicznych – w NaCl.

Próbki metali o wymiarach 2,5 cm x 2,5 cm oraz grubości 1-2,5 mm dostarczone zostały przez Wydział Metali Nieżelaznych AGH w Krakowie. Badania przeprowadzono dla następujących stopów miedzi: mosiądz (CuZn37, CuZn15), brąz cynowy (CuSn6, CuSn12, CuSn18), brąz aluminiowy (CuAl10Ni5Fe4), miedzionikiel (CuNi10Fe1Mn, CuNi15Sn8), nowe srebro (CuNi12Zn20, CuNi18Zn20), oraz dla Cu-ETP (99.9% Cu) jako kontroli pozytywnej (zakładana najwyższa skuteczność przeciwdrobnoustrojowa) i stali nierdzewnej jako kontroli negatywnej (założony brak właściwości przeciwdrobnoustrojowej). Wytypowane do badań stopy miedzi są najbardziej znane i najczęściej stosowane w różnych dziedzinach przemysłu.

Testowaną zawiesinę bakteryjną przygotowano przez zawieszenie kolonii bakteryjnych uzyskanych w 24 godz. hodowli na podłożu stałym w 100 µl NaCl tak, aby uzyskać gęstość 0,5 McFarlanda. Następnie 100 µl zawiesiny o gęstości 0,5 McFarlanda

przenoszono do 900 μ l soli fizjologicznej – wersja inokulum testowego, jako czystego inokulum bakteryjnego bez żadnych dodatków (symulacja warunków środowiskowych bez zanieczyszczeń organicznych) lub do 900 μ l TSB – wersja inokulum testowego na bazie roztworu sprzyjającego namnożeniu bakterii (symulacja warunków środowiskowych z zanieczyszczeniami organicznymi). Efekt oddziaływania testowanych metali na przeżywalność bakterii sprawdzano w zakresie czasowym od 0 do 300 min, w temp. ok. 22°C (temperatura pokojowa).

Dla oceny skuteczności aktywności przeciwbakteryjnej przyjęto kryteria zastosowane przez Souli i wsp.⁴, zgodnie z którymi redukcja gęstości zawiesiny w granicach od $\leq 2 < 3$ log oznaczała właściwości bakteriostatyczne, a redukcja powyżej 3 log – właściwości bakteriobójcze. Ole i in. oszacowali obciążenie mikrobiologiczne takich powierzchni dotykowych jak klamki w oddziałach szpitalnych na $1 - 6 \cdot 10^3$ CFU⁵, zatem zaproponowane przez Souli i wsp. kryteria można uznać za właściwe w aspekcie badania skuteczności przeciwbakteryjnej wyrobów z miedzi i jej stopów.

Najlepsze właściwości przeciwbakteryjne wobec badanych szczepów EC i SA stwierdzono dla miedzi (Cu-ETP) oraz dla brązu cynowego CuSn6, niezależnie od składu zawiesiny wykorzystywanej do badania. Dla pozostałych przebadanych stopów wykazano zróżnicowaną aktywność w zależności od testowanego gatunku bakterii oraz sposobu przygotowania zawiesiny w badanym przedziale czasowym. Istotne różnice obserwowano w zależności od składu zawiesiny, tj. dla zawiesiny sporządzonej na bazie NaCl wszystkie badane stopy wykazywały większą aktywność przeciwbakteryjną zarówno wobec EC, jak i SA w porównaniu z zawiesinami sporządzonymi na bazie TSB. Dla każdego z badanych stopów stwierdzono, że badany szczep EC zawieszony w soli fizjologicznej wykazywał większą wrażliwość niż szczep SA. Odwrotną prawidłowość stwierdzono natomiast dla wariantu zawiesiny na TSB, gdzie testowany szczep EC był mniej wrażliwy niż SA, niezależnie od składu stopu.

Czas całkowitej redukcji gęstości zawiesiny bakteryjnej EC był istotnie krótszy dla stopów o zawartości miedzi powyżej 64% w porównaniu ze stopami o zawartości miedzi od 62-64% - 15 min vs. 30 min ($p=0.008$). Całkowitą redukcją w czasie 15 min obserwowano

⁴ Souli M, Galani I, Plachouras D, Panagea T, Armaganidis A, Petrikos G, Giamarellou H. Antimicrobial activity of copper surfaces against carbapenemase-producing contemporary Gram-negative clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2012; dod: 10.1093/jac/dks473

⁵ Oie S, Hosokawa I, Kamiya A. Contamination of room door handles by methicillin-sensitive/ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2002; 51: 140-143

dla Cu-ETP, CuZn15, CuSn6, CuNi10Fe1Mn, a w czasie 30 min dla CuZn37, CuNi12Zn21, CuNi18Zn20. Istotnej korelacji pomiędzy zawartością miedzi w stopie a czasem całkowitej redukcji gęstości zawiesiny w NaCl nie stwierdzono w przypadku SA ($p=0.688$). Czas całkowitej redukcji gęstości zawiesiny SA w NaCl wyniósł od 45 minut dla CuSn6, do 120 min dla CuZn37 oraz CuZn15.

W przypadku ekspozycji bakterii zawieszonych w TSB istotne różnice obserwowano także w odniesieniu do EC, gdzie całkowitą (w czasie od 180 do 240 min) redukcję uzyskano dla stopów o zawartości miedzi powyżej 85% ($p=0.021$), brak istotnej korelacji odnotowano w przypadku SA ($p=0.088$).

Odmienne zachowywały się badane szczepy EC i SA w przypadku zawiesiny przygotowanej na bazie TSB – skuteczniejsze właściwości przeciwbakteryjne poszczególne materiały wykazywały wobec SA niż EC, z wyjątkiem stali nierdzewnej, dla której nie stwierdzono w tym przypadku spadku gęstości zawiesiny. Najwyższą aktywność przeciwbakteryjną stwierdzono w przypadku zawiesiny w TSB dla Cu-ETP, dla CuSn6 oraz CuNi10Fe1Mn, gdzie zarówno dla SA, jak i EC stwierdzono całkowitą redukcję gęstości wyjściowej zawiesiny, maksymalnie po 240 min. Najslabszą aktywnością przeciwbakteryjną wykazał CuZn37, bowiem po 300 min ekspozycji zarówno w przypadku SA, jak i EC stwierdzono działania bakteriostatyczne. W przypadku CuNi18Zn20 oraz CuZn15 całkowitą redukcję po 300 min stwierdzono tylko w przypadku SA, natomiast materiał CuNi18Zn20 nie wykazał po tym czasie właściwości bakteriostatycznych wobec szczepu EC, w przypadku CuZn15 po upływie 300 min stwierdzono redukcję o ok. 2,5 log, a zatem właściwości bakteriostatyczne.

Działanie przeciwdrobnoustrojowe miedzi Cu-ETP, CuZn37 oraz brązu cynowego CuSn6 zostało dodatkowo potwierdzone w badaniach mikroskopowych.

Publikacja nr 3

W publikacji nr 3 zaprezentowano wyniki badań właściwości przeciwdrobnoustrojowych wybranych czterech stopów miedzi (Cu-ETP, CuSn6, CuZn37 oraz CuNi18Zn20) wobec czterech szczepów koagulazoujemnych gronkowców (CNS, ang. *coagulase –negative staphylococci*) wyizolowanych z powierzchni dotykowych oddziałów wybranych szpitali województwa małopolskiego. Stopy miedzi wybrane do tego etapu badań są stopami powszechnie stosowanymi do różnego rodzaju wyrobów. Wybrane do badania szczepy CNS różniły się zakresem lekooporności oraz potencjałem biofilmotwórczym. Wytypowanie szczepów do testów właściwości przeciwdrobnoustrojowych stopów miedzi

poprzedzone zostało badaniami lekooporności oraz potencjału biofilmotwórczego wszystkich izolowanych ze środowiska szczepów gronkowców. Te wyniki także przedstawione zostały w omawianej pracy.

W oparciu o wyniki badań przeprowadzonych w eksperymentach opisanych w publikacji nr 2, do dalszych testów z wykorzystaniem szczepów izolowanych z powierzchni dotykowych oddziałów szpitalnych, wybrano wariant badań zawiesiny bakteryjnej przygotowanej na bazie roztworu TSB.

Lekooporność oraz markery oporności oznaczano zgodnie z rekomendacjami EUCAST (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) z zastosowaniem metody dyfuzyjno-krażkowej. Badanie przesiewowe wybranych genów oporności wykonano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR).

Drobnoustroje z rodzaju *Staphylococcus* stanowiły zdecydowaną większość populacji bakterii wyhodowanych ze środowiska szpitalnego z powierzchni dotykowych. Wśród gronkowców, których blisko 97 % stanowiły CNS, zidentyfikowano 8 różnych gatunków, w tym najczęściej izolowano *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* i *S. hominis*.

Powyżej 67% (n=64) analizowanych szczepów gronkowców była metycylinooporna. Obecność genu *mecA* potwierdzono u 68,4% izolatów (n=65). Dwa izolaty *S. haemolyticus* nie posiadały genu *mecA* będąc opornymi na cefoksytynę, a trzy izolaty *S. epidermidis* miały gen *mecA* przy wrażliwości na cefoksytynę.

Spośród pozostałych antybiotyków najwyższy poziom oporności całej badanej grupy zaobserwowano wobec erytromycyny (70,5%) oraz wobec klindamycyny 52,6%. Oporność wobec gentamycyny wykazywało 43,2% izolatów. Oporność nie przekraczającą 40% odnotowano wobec ciprofloksacyny, trimetoprimu z sulfametaksazolem i mupirocyny. Cztery szczepy były odporne na wszystkie przebadane antybiotyki, a 14 na wszystkie z wyjątkiem mupirocyny.

Oporność na makrolidy i linkozamidy może być uwarunkowana trzema mechanizmami. Pierwszy z nich polegający na modyfikacji miejsca docelowego na rybosomie, wykryto u 51,6% (n=49) izolatów (fenotyp oporności konstytutywnej cMLSB oraz indukowalnej iMLSB). Ekspresja oporności cMLSB wystąpiła przy tym u 34 izolatów (35,8%), a iMLSB u 15 (15,8%). Gen kodujący enzym rybosomową metylazę (*ermB*) został wykryty jedynie u 1 szczepu z tej grupy, a gen *msrA* kodujący transporter błonowy u 15 izolatów tej grupy.

Drugi mechanizm oporności to aktywne usuwanie antybiotyku z komórki (ang. efflux). Fenotyp oporności na erytromycynę i zachowanej wrażliwości na klindamycynę

(MSB) został potwierdzony u 17 izolatów (17,9%) , gen *msrA* wykryto u 12 izolatów z tej grupy. Jeden izolat posiadał gen *msrA* mimo braku oporności na makrolidy i linkozamidy. Gen *msr* zatem łącznie wykryto u 28 izolatów (29,5%).

Fenotypową oporność na mupirocynę wykazano u 14 szczepów, a gen *mup* znaleziono u 18 szczepów.

Częstość występowania fenotypu MLSB i MSB korelowała z częstością fenotypu MRCNS bądź MRSA, 52 (54,8%) izolatów posiadało oba te mechanizmy jednocześnie.

Szczepy zaliczone do kategorii MRCNS charakteryzowała zwiększona oporność na pozostałe grupy antybiotyków.

Przebadano zdolność poddanych analizie szczepów środowiskowych do produkcji biofilmu: szczepów produkujących biofilm było 32 (33,7%), a szczepów nie produkujących biofilmu - 63 (66,3%). W przypadku większości gatunków szczepy biofilmotwórcze i nie-biofilmotwórcze rozłożyły się równomiernie, jedynie w przypadku *S.haemolyticus* szczepy ujemne stanowiły 92,8%.

Do badań właściwości przeciwdrobnoustrojowej stopów miedzi wybrano następujące szczepy: *S.epidermidis* nr 65 (MSSE), wrażliwy także na ciprofloksacynę i gentamycynę, produkujący biofilm, szczep *S.epidermidis* nr 62 (MRSE), oporny na pozostałe antybiotyki, produkujący biofilm, szczep *S.haemolyticus* nr 93 (MSSH), wrażliwy na wszystkie antybiotyki, nie produkujący biofilmu oraz szczep *S. haemolyticus* nr 89 (MRSH), oporny na pozostałe antybiotyki, nie produkujący biofilmu oraz szczep ATCC12493 SA.

Materiałem o najsilniejszych właściwościach bakteriobójczych okazała się miedz-ETP, w kontakcie z którą zaobserwowano spadek wyjściowej gęstości zawiesiny, mieszczącej się w granicach od 10^6 do 10^7 w zależności od szczepu, do zera w czasie nie przekraczającym 4 h, a dla trzech z badanych szczepów CNS całkowitą redukcję obserwowano już po czasie 2 h. Nieco mniejszą skutecznością przeciwbakteryjną wykazał się brąz cynowy (CuSn6), tylko w przypadku zawiesiny jednego z badanych szczepów, opornego na wszystkie badane antybiotyki, nie zaobserwowano całkowitej redukcji (szczep MRSH89) po upływie 300 min ekspozycji, a nawet nie stwierdzono działania bakteriostatycznego – gęstość zawiesiny zmniejszyła się w czasie 5 h z wartości $2,68E+06$ do wartości $1,10E+05$. W odniesieniu do wszystkich badanych szczepów gronkowców mosiądz (CuZn37) po upływie 300 min. wykazał właściwości bakteriostatyczne – spadek gęstości zawiesiny mieścił się w granicach $\geq 2 \log < 3 \log$. W przypadku materiału wykonanego z CuNi18Zn20 (nowe srebro) stwierdzono całkowitą redukcję gęstości zawiesiny jednego z badanych szczepów MRSE62 opornego na większość testowanych antybiotyków, wykazującego właściwości

biofilmotwórcze. Wobec szczepu MRS89 opornego na wszystkie testowane antybiotyki materiał CuNi18Zn20 nie wykazał działania bakteriobójczego ani bakteriostatycznego, stopień redukcji wyjściowej zawiesiny bakteryjnej dla pozostałych szczepów CNS-ów oraz SA mieścił się w granicach odpowiadających działaniu bakteriostatycznemu.

Publikacja nr 4

Wśród czynników etiologicznych zakażeń, wg raportów ECDC uzyskanych w międzynarodowym projekcie EARS-Net, w ostatnich latach odnotowano zwiększony udział bakterii Gram-ujemnych. Ponadto, w tej grupie odnotowuje się także zwiększający się odsetek szczepów wielolekoopornych. W Polsce, *Acinetobacter baumannii* (AB) stanowi poważny problem dla szpitali, zwłaszcza oddziałów intensywnej terapii. Istotnym problemem związanym z MDRAB (multi drug-resistant AB) jest wysoka zdolność do przetrwania w środowisku nieożywionym.

Celem badania, którego wyniki przedstawione zostały w publikacji nr 4, było określenie wrażliwości na wybrane stopy miedzi pięciu zróżnicowanych pod względem lekooporności oraz potencjału biofilmotwórczego szczepów *Acinetobacter baumannii* (w tym dwóch klinicznych, wyizolowanych z inwazyjnych zakażeń i jednego szczepu wzorcowego) oraz szczepów *A. pittii* (AP) i *A. lwoffii* (ABLW) wyizolowanych z powierzchni dotykowych oddziałów szpitalnych.

Na tym etapie realizacji projektu wykorzystano te same stopy miedzi oraz wariant eksperymentu (zawiesina bakteryjna w bulionie TSB), co w przypadku badań z wykorzystaniem koagulazujących gronkowców.

Największą skuteczność bójczą, wyrażoną zarówno czasem, jak i stopniem redukcji wyjściowej gęstości zawiesiny, wobec wszystkich przebadanych szczepów *Acinetobacter* stwierdzono dla miedzi ETP. W tym przypadku zaobserwowaną całkowitą redukcję z poziomu ok. 10^7 CFU/ml do zera dla szczepów AB oraz *A. lwoffii*. W przypadku środowiskowego szczepu AP po czasie 300 min stwierdzono redukcję wyjściowej gęstości o ponad trzy logarytmy dziesiątne, czyli potwierdzono właściwości bakteriobójcze miedzi wobec tego szczepu. Dla brązu cynowego bójcza aktywność została stwierdzona po 180 min, a bakteriostatyczna po 60 min, wobec dwóch szczepów AB oraz środowiskowego szczepu AP (redukcja gęstości zawiesiny o bakteryjnej ponad 3 log dziesiątne). Dla szczepu ABLW po 60 min ekspozycji na brąz cynowy stwierdzono efekt bójczy. Jedynie dla szczepu AB ATCC1605 poziom redukcji gęstości zawiesiny bakteryjnej po 300 min nie przekroczył 2 log. Dla mosiądzu właściwości bakteriostatyczne potwierdzono dla jednego klinicznego szczepu

AB oraz szczepu środowiskowego AP. Wobec szczepu AB ATCC 1605 dla mosiądzu potwierdzono właściwości bakteriostatyczne, natomiast dla wysoko lekoopornego szczepu AB oraz ABLW redukcja gęstości zawiesiny bakteryjnej nie przekroczyła 2 log.

W przypadku nowego srebra, dla dwóch szczepów, tj. AB ATCC1605 oraz klinicznego szczepu AB, stwierdzono aktywność bakteriobójczą, dla drugiego klinicznego szczepu AB oraz szczepu AP – bakteriostatyczną. W przypadku stali nierdzewnej nie stwierdzono aktywności przeciwbakteryjnej wobec żadnego z testowanych szczepów.

Publikacja nr 5

Publikacja nr 5 zawiera kompendium wyników badań szczegółowo opisanych w poprzednich publikacjach wchodzących w skład cyklu. Praca opublikowana została w polskim czasopiśmie, którego odbiorcami są przede wszystkim praktycy – przedstawiciele różnych grup zawodowych sektora ochrony zdrowia, w tym zarządzający szpitalami. Warunki, w jakich przeprowadzono badania w trakcie realizacji projektu „Antybakter”, tj. mokra ekspozycja zawiesiny bakteryjnej przygotowanej na bazie bulionu wzrostowego TSB, były bardziej sprzyjające przetrwaniu, a nawet namnażaniu bakterii, niż warunki, w jakich testowane są stopy miedzi zgodnie z zaleceniami EPA, czy też tzw. normy japońskiej. Mimo to potwierdzono skuteczność tych stopów w redukcji gęstości zawiesiny bakteryjnej. Do badań wykorzystano, oprócz szczepów wzorcowych SA i EC, także szczepy gronkowców koagulazoujemnych, najczęściej izolowanych z powierzchni dotykowych polskich oddziałów szpitalnych oraz wybrane szczepy kliniczne z rodzaju *Acinetobacter*.

Wyniki badania mogą stanowić zatem wsparcie w podejmowaniu decyzji przez zarządzających polskimi szpitalami o wprowadzeniu elementów wyposażenia oddziałów wykonanych z materiałów z zawartością miedzi. Rekomendacje dotyczące wprowadzenia w szpitalach powierzchni dotykowych wykonanych z materiałów przeciwdrobnoustrojowych, znalazły się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 28 października 2015 r. w sprawie standardów akredytacyjnych w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych oraz funkcjonowania podmiotów leczniczych wykonujących inwazyjne procedury zabiegowe i operacyjne (wydanego na podst. art. 5 ust. 2 ustawy z 6 listopada 2008 r. o akredytacji w ochronie zdrowia). Jednak prawdopodobnie przepisy te jak dotąd nie znalazły szerokiego zastosowania w praktyce.

5) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

A. Analiza bibliometryczna

Jestem autorem lub współautorem 67 publikacji naukowych, w tym 43 prac oryginalnych (w 21 jako pierwszy autor), 14 prac poglądowych (w 5 jako pierwszy autor), 7 rozdziałów w podręcznikach oraz 2 listów do redakcji. Jestem również współautorem 1 pełnotekstowej pracy zamieszczonej w suplemencie czasopisma.

Jestem również autorem lub współautorem 57 doniesień zjazdowych, w tym 21 prezentowanych na zjazdach krajowych oraz 36 na konferencjach międzynarodowych.

Łączna punktacja MNiSW wszystkich prac wynosi 709,5 pkt.

Sumaryczny Impact Factor: 48,753

Liczba cytowań wg Web of Science Core Collection: 51

Indeks Hirscha wg Web of Science Core Collection: 5

Dane bibliometryczne według Biblioteki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, stan na dzień 30.03.2018 r.

B. Tematyka pozostałych prac badawczych

Aktywność naukową rozpoczęłam w roku 1999 jako pracownik naukowo-techniczny Katedry Mikrobiologii kierowanej w tym czasie przez prof. dr hab. Piotra Heczko, w zespole realizującym, we współpracy z Polskim Towarzystwem Zakażeń Szpitalnych, program biernej rejestracji zakażeń szpitalnych (ZSz). Program ten realizowany był od roku 1996 i wzięło w nim udział na zasadach dobrowolności ok. 120 szpitali z całej Polski. Były to szpitale różnej wielkości oraz stopnia specjalizacji. Dane zebrane w ramach tego programu pozwoliły na opis sytuacji epidemiologicznej – współczynników zachorowalności, śmiertelności, czynników ryzyka oraz etiologicznych zakażeń szpitalnych różnych form. Stwierdzono średni współczynnik zachorowalności wynoszący 2,2%, zróżnicowany w zależności od wielkości szpitala oraz stopnia specjalizacji. W szpitalach najmniejszych, do 199 łóżek, odnotowano średni współczynnik zachorowalności na zakażenia szpitalne wynoszący 0,9%, a w szpitalach największych, z liczbą łóżek powyżej 500, wynoszący 3,2%. Rejestracja prowadzona była metodą bierną, polegającą na wykrywaniu zakażeń przez lekarza leczącego, a czułość tej metody szacowana jest na około 20%. Zakładano więc, że skala problemu w polskich szpitalach jest znacznie większa. Wyniki uzyskane w ramach programu

biernej rejestracji potwierdziły jednak, że istotny wpływ na ryzyko wystąpienia zakażeń mają takie procedury, jak: odsysanie z dróg oddechowych, zastosowanie zgłębnika żołądkowego, mechaniczna wentylacja (zapalenia płuc), zastosowanie cewników naczyniowych (zakażenia krwi), cewnikowanie dróg moczowych (zakażenia układu moczowego) oraz stopień czystości pola operacyjnego czy czas trwania operacji (zakażenia miejsca operowanego). Podobna do raportowanej w literaturze była także dystrybucja form zakażeń, wśród których dominowały zakażenia układu moczowego (ZUM), zapalenia płuc (PNEU) oraz zakażenia miejsca operowanego (ZMO), występujące odsetkach odpowiednio – 15,0; 13,6 oraz 12,5% wszystkich zakażeń. Współczynnik śmiertelności związany z zakażeniami szpitalnymi wyniósł 7%.

Wadą rejestracji zakażeń metodą bierną jest znaczna czasochłonność, angażowanie personelu oddziałów, skutkujące niską czułością. Z drugiej strony zbieranie informacji o zakażeniach, ale także o pacjentach bez zakażeń (bowiem karty rejestracji, podstawowe narzędzie wykorzystywane w tej metodzie, zakładane były dla wszystkich pacjentów) umożliwiło przeprowadzenie szacunkowej oceny kosztów zakażeń szpitalnych. Analiza przedłużonej hospitalizacji pacjentów z zakażeniami szpitalnymi, uwzględniająca typ oddziału i formę zakażenia, wykazała, że wystąpienie zakażenia przedłuża pobyt w szpitalu chorych od ok. 6 do 50 dni. Łączne przedłużenie pobytu w szpitalach objętych badaniem szacowano na 147 850 dni oraz związaną z tym kwotę w skali całego kraju w ciągu roku rzędu 800 mln złotych (rok 1999).

Wyniki uzyskane z ramach realizacji tego programu zostały opublikowane w licznych pracach w czasopiśmie o zasięgu krajowym. Jestem współautorem kilku z tych prac, w szczególności tych poświęconych związanym z zakażeniami szpitalnymi kosztom, zarówno bezpośrednim, jak i pośrednim. Prace te były pierwszymi w tym zakresie w Polsce. Problem skutków ekonomicznych zakażeń szpitalnych w naszym kraju jak dotąd nie doczekał się bardziej dogłębnych analiz.

Program biernej rejestracji został zakończony w roku 2000, a w roku 2002 PTZS opracowało program czynnej rejestracji zakażeń szpitalnych, odpowiadający światowym standardom kontroli zakażeń, który został wdrożony w prawie 40 szpitalach w Polsce. W oparciu o dane zebrane także w tym programie powstały prace naukowe. W kilku z tych prac także jestem współautorem - w szczególności w publikacjach poświęconych epidemiologii zapaleń płuc, ze szczególnym uwzględnieniem oddziałów intensywnej terapii oraz zakażeń miejsca operowanego, w tym po-wypisowemu nadzorowi nad tą formą ZSz.

W programie czynnej rejestracji zakażeń PTZS w latach 2002-2004 uczestniczyło 39 szpitali z całej Polski. Uzyskane w tym programie współczynniki zachorowalności były nieco wyższe niż uzyskane w programie rejestracji biernej. Średni współczynnik zachorowalności skumulowanej dla PNEU wyniósł 0,29%, gęstości zachorowalności 0.41%, a gęstości zachorowalności u pacjentów poddanych mechanicznej wentylacji - 1,57%. Dla zakażeń krwi (ZUK) średnia zachorowalność skumulowana wyniosła 0,24%, gęstość zachorowalności – 0,34%, a dla zakażeń układu moczowego odpowiednio 0,36% oraz 0,05%. Gęstość zachorowalności na ZUK u pacjentów z centralnym dojściem naczyniowym wyniosła 3,7%, podobny wskaźnik ZUM u pacjentów z cewnikiem moczowym – 2,55%. Średni współczynnik zachorowalności dla ZMO wyniósł 2,2%, a obliczono go dla 45 różnych procedur operacyjnych. Współczynniki obliczone dla zabiegów operacyjnych różnego typu wahały się w szerokim zakresie – od 0% w przypadku zabiegów okulistycznych czy laryngologicznych, do ok. 10% po operacjach w obrębie układu pokarmowego i moczowo-płciowego, do nawet 30% po amputacjach kończyn. Średni współczynnik śmiertelności związanej z ZSz wyniósł 4,3% (znacznie mniejsza wartość niż wg danych z programu biernej rejestracji). Wartości współczynników śmiertelności różniły się istotnie w zależności od formy zakażenia – od 0,7% w przypadku ZUM do 10,2% w przypadku zapaleń płuc.

W roku 2008, częściowo także na bazie danych pochodzących z programu czynnej rejestracji zakażeń szpitalnych PTZS, na Wydziale Lekarskim CM UJ obroniłam pracę doktorską pt. „Analiza sytuacji epidemiologicznej oraz kosztów zakażeń szpitalnych na podstawie obserwacji w wybranych szpitalach”. Promotorem pracy był prof. dr hab. Piotr Heczko.

W marcu 2011 rozpoczęłam pracę na stanowisku adiunkta w Zakładzie Epidemiologii Zakażeń, kierowanym przez prof. dr hab. med. Małgorzatę Bulandę. Wiązało się to z poszerzeniem moich zainteresowań naukowych i obszarów badawczych. Jednym z nowych tematów badawczych, związanych jednak nadal z kontrolą zakażeń szpitalnych, był temat oceny zużycia antybiotyków jako elementu programu nadzoru nad zakażeniami. Efektem tych analiz było 6 publikacji powstałych z wykorzystaniem danych o zakażeniach w populacji noworodków z bardzo małą masą urodzeniową, leczonych w oddziałach intensywnej terapii noworodków:

Zakażenia u noworodków leczonych w oddziałach intensywnej terapii noworodka stanowią poważny problem – przede wszystkim jako zagrożenie dla życia i zdrowia dzieci. Jak wykazały analizy, których wyniki przedstawiono w publikacji „*Infections and risk-*

*adjusted length of stay and hospital mortality in Polish Neonatology Intensive Care Units*⁶ noworodki, u których dochodzi do rozwoju zakażenia przebywają w NICU (ang. Neonatology intensive care unit) średnio o 22 dni dłużej w porównaniu do dzieci bez zakażeń, co dla świadczeniodawców oznacza także dodatkowe koszty. Wystąpienie zakażenia wiąże się ze stosowaniem antybiotyków, których koszty jednostkowe w tym przypadku nie są wysokie, ale ze względu na natężenie ich stosowania w tej populacji pacjentów (średni czas podawania antybiotyków u noworodków z zakażeniem wyniósł 19 dni, a u dzieci bez zakażeń 4), zasadne jest monitorowanie zużycia tej grupy leków. Wyzwaniem kontroli zakażeń w populacji noworodków z bardzo małą masą urodzeniową jest też diagnostyka mikrobiologiczna, gdzie pobranie materiału (np. krwi) w ilości niezbędnej dla uzyskania wiarygodnego wyniku z wykorzystaniem powszechnie stosowanych metod hodowlanych często stanowi istotny problem. Do oceny efektywności wykorzystywanych metod diagnostyki mikrobiologicznej może mieć zastosowanie monitorowanie zużycia antybiotyków. Zalecaną przez WHO do pomiaru zużycia antybiotyków jednostką jest definiowana dawka dobową (DDD) – przypuszczalna średnia dobową podtrzymująca dawka leku podawana osobie dorosłej (o masie ciała 70kg) w terapii podstawowego wskazania danego leku przy określonej drodze podania. Jest to zatem parametr, który w niektórych populacjach pacjentów (pediatria, oddziały intensywnej terapii) ma ograniczone zastosowanie. W szczególności dotyczy to oddziałów intensywnej terapii noworodka, jednak w tej populacji pacjentów DDD była wykorzystywana przez innych autorów w badaniach, których wyniki publikowane są w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Dlatego też DDD została wykorzystana do analiz w omawianych pracach, ale dodatkowo obliczany był także inny wskaźnik, tj. przeciętna długość leczenia antybiotykiem – DOT (dni terapii; suma dni, w których zastosowano przynajmniej jedną dawkę antybiotyku, w przypadku stosowania więcej niż jednego leku należy dodać długość terapii dla każdego z nich).

W pracy *„Antibiotic consumption in laboratory confirmed vs. non-confirmed bloodstream infections among very low birth weight neonates in Poland”*⁷ porównano poziom zużycia antybiotyków w przypadkach zakażeń krwi potwierdzonych laboratoryjnie w porównaniu do przypadków niepotwierdzonych. Mediana DOT dla wszystkich ZUK wyniosła 8,0 dni, a wartość DDD – 0,130. Mediana wartości DOT dla przypadków

⁶ Różańska A, Wójkowska-Mach J, Adamski P, Borszewska-Kornacka M, Guleczyńska M, Nowiczewski M, Helwich E, Kordek A, Pawlik D, Bulanda M. Infections and risk-adjusted length of stay and hospital mortality in Polish Neonatology Intensive Care Units. *Int. J. Infect. Dis.* 2015 : Vol. 35, s. 87-92

⁷ Różańska A, Wójkowska-Mach J, Adamski P, Borszewska-Kornacka M, Guleczyńska E, Nowiczewski M, Helwich E, Kordek A, Pawlik D, Bulanda M. Antibiotic consumption in laboratory confirmed vs. non-confirmed bloodstream infections among very low birth weight neonates in Poland. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2017; 16: 1-9

potwierdzonych laboratoryjnie wyniosła także 8 dni, o jeden dzień więcej niż w przypadkach niepotwierdzonych laboratoryjnie. Jednak zużycie wyrażone w DDD było istotnie statystycznie wyższe w przypadkach ZUK niepotwierdzonych laboratoryjnie – wyniosło 0,140 DDD, a w przypadkach ze zidentyfikowanym czynnikiem etiologicznym – 0,120 DDD ($p < 0,0001$). Stwierdzono także wysoką konsumpcję glikopeptydów wyrażoną za pomocą wskaźnika DOT. Analiza zużycia antybiotyków została także wykonana dla zakażeń różnych form o etiologii gronkowca złocistego, które stanowiły 6,5% wszystkich zakażeń, w tym zakażenia wywołane szczepami opornymi na metycylinę stanowiły 32,8% (praca „*Epidemiology, antibiotic consumption and molecular characterisation of Staphylococcus aureus infections - data from the Polish Neonatology Surveillance Network, 2009-2012*”⁸). Analiza zużycia antybiotyków w tym ujęciu wykazała, że poziom ten był podobny, niezależnie fenotypu oporności na metycylinę. Jednak stwierdzono niepokojąco wysokie zużycie glikopeptydów w przypadkach zakażeń wywołanych przez MSSA. Wysoki poziom zużycia tej grupy leków zarówno w przypadkach zakażeń o etiologii MSSA, jaki w przypadkach zakażeń krwi (niezależnie od czynnika etiologicznego), wskazuje potrzebę wdrożenia w tej populacji pacjentów szybkich, molekularnych testów diagnostycznych, a szerzej – wdrożenia systemu monitorowania i zarządzania antybiotykami (ang. *antimicrobial stewardship*). Z kolei w pracy „*Necrotising enterocolitis in preterm infants: epidemiology and antibiotic consumption in the Polish neonatology network neonatal intensive care units in 2009*”⁹ przeanalizowane zostało zużycie antybiotyków w przypadkach NEC (ang. *necrotising enterocolitis*) potwierdzonych mikrobiologicznie oraz w przypadkach nie potwierdzonych. Wartość zużycia wyrażona zarówno za pomocą DOT, jak i DDD była niższa wtedy, gdy udało się potwierdzić czynnik etiologiczny. Wartości DOT i DDD w NEC potwierdzonych mikrobiologicznie i bez potwierdzenia wyniosły odpowiednio: 18,6 i 0,4 vs. 28,0 i 0,6.

W latach 2010-2013 brałam udział, jako współwykonawca, w międzynarodowym projekcie pt. „*Prevention of Hospital Infections by Intervention and Training*” (PROHIBIT). Celem jednego z modułów projektu była analiza i opis organizacji kontroli zakażeń, ze szczególnym uwzględnieniem wskaźników efektów oraz struktury tychże programów w poszczególnych krajach europejskich. Mój udział w tym projekcie polegał na współpracy

⁸ Romaniszyn D, Różańska A, Wójkowska-Mach J, Chmielarczyk A, Pobięga M, Adamski P, Helwich E, Lauterbach R, Borszewska-Kornacka M, Gulczyńska E, Kordek A, Bulanda M. Epidemiology, antibiotic consumption and molecular characterisation of *Staphylococcus aureus* infections - data from the Polish Neonatology Surveillance Network, 2009-2012. BMC Infect. Dis. (Online) 2015 : Vol. 15, nr 1 art. no. 169, s. 1-9

⁹ Wójkowska-Mach J, Różańska A, Borszewska-Kornacka M, Domańska J, Gadzinowski J, Gulczyńska E, Helwich E, Kordek A, Pawlik D, Szczapa J, Heczko PB. Necrotising enterocolitis in preterm infants: epidemiology and antibiotic consumption in the Polish neonatology network neonatal intensive care units in 2009. PLoS One 2014 : Vol. 9, nr 3 art. no. e92865, s. 1-7

w przygotowaniu i dystrybucji kwestionariuszy ankiet stanowiących narzędzie zebrania informacji (dostosowanie dla polskich respondentów kwestionariuszy opracowanych w gronie ekspertów projektu podczas spotkań roboczych, w których uczestniczyłam jako współwykonawca), wprowadzeniu danych do bazy danych, a także opracowaniu i analizie części danych dotyczących sytuacji w Polsce. Efektem tych prac były dwa artykuły, opublikowane w *Przeglądzie Epidemiologicznym*, prezentujące sytuację ogółem na poziomie szpitali, a także w oddziałach niezabiegowych: „*Infection control in Polish medical wards - data from the PROHIBIT project*”¹⁰ oraz „*Organization and scope of surveillance of infections in Polish hospitals. Results of the project PROHIBIT*”¹¹,

Badanie przeprowadzone zostało z wykorzystaniem standaryzowanego kwestionariusza, złożonego z czterech części przeznaczonych do zebrania informacji na poziomie całego szpitala, oddziałów zabiegowych, niezabiegowych oraz intensywnej terapii. Pytania zamieszczone w kwestionariuszu dotyczyły charakterystyki szpitali (wielkość, rodzaj własności, profil specjalizacji) i oddziałów, składu zespołów i komitetów kontroli zakażeń, obsady pielęgniarskiej w oddziałach różnego typu, rejestracji zakażeń szpitali (jakie formy zakażeń objęte były rejestracją w jakich oddziałach szpitalnych), a także wybranych wskaźników procesu kontroli zakażeń. Na poziomie całego szpitala uwzględnione zostały między innymi: wskaźnik zużycia alkoholowych preparatów do dezynfekcji rąk, fakt monitorowania tegoż zużycia oraz monitorowania zgodności praktyki pracowników z zaleceniami w zakresie higieny rąk. Pojawiły się też pytania o ewentualne sankcje nakładane na pracowników, którzy nie stosują się do zaleceń higieny rąk.

Zebrano dane z 9 szpitali różnej wielkości i stopnia specjalizacji, w związku z czym interpretacja uzyskanych wyników wymagała dużej dozy ostrożności. Jednak niektóre obserwacje były znacznie odbiegające od danych europejskich i niepokojące. Chociaż w każdym ze szpitali stwierdzono zatrudnienie fachowego personelu kontroli zakażeń w liczbie odpowiadającej obowiązującym w Polsce przepisom (zbieżnym ze standardami światowymi), to deklarowana organizacja kontroli zakażeń budziła istotne wątpliwości. Przede wszystkim, we wszystkich szpitalach na wszystkich oddziałach rejestrowane były zakażenia krwi, zapalenia płuc, zakażenia układu moczowego, zakażenia o etiologii *Clostridium difficile*. Wszystkie jednostki zadeklarowały także monitorowanie wielolekoopornych drobnoustrojów we wszystkich oddziałach, wszystkie szpitale prowadziły

¹⁰ Różańska A, Wójkowska-Mach J, Bulanda M, Heczko PB. Infection control in Polish medical wards - data from the PROHIBIT project. *Prz. Epidemiol.* 2015 : T. 69, nr 3, s. 495-501

¹¹ Różańska A, Wójkowska-Mach J, Bulanda M, Heczko PB. Organization and scope of surveillance of infections in Polish hospitals. Results of the project PROHIBIT. *Prz. Epidemiol.* 2014 : T. 68, nr 1, s. 27-32

także rejestrację zakażeń miejsca operowanego dla operacji, które były w nich wykonywane. Była to wyjątkowa obserwacja w skali europejskiej, gdzie powszechną praktyką była rejestracja wybranych formy zakażeń, w zależności od typu oddziału (a zatem uwzględniająca specyficzne czynniki ryzyka dla określonej populacji pacjentów). Wyniki te sugerowały, że celowany nadzór nad zakażeniami nie jest prowadzony w polskich szpitalach, a co za tym idzie, że raportowane współczynniki epidemiologiczne prawdopodobnie są zaniżone.

Wyniki uzyskane w tym programie wskazywały też niezadawalający poziom zużycia preparatów na bazie alkoholu do dezynfekcji rąk, choć nieodbiegający od średniej na poziomie europejskich (26 ml/ osobodzień w polskich szpitalach vs. 21 ml/ osobodzień średnia europejska). Odnotowano natomiast zaskakująco wysokie, w świetle licznych doniesień literaturowych, wskaźniki zgodności praktyki higieny rąk z zaleceniami w nielicznych szpitalach, które podały taką informację – nawet 95-100% lub brak tych danych w ponad połowie jednostek. Taka obserwacja sugerowałaby prowadzenie tego rodzaju monitoringu bardziej jako uciążliwego obowiązku wynikającego z określonych przepisów, niż metody pozwalającej uzyskać wzrost świadomości i odpowiedzialności personelu medycznego za bezpieczeństwo pacjentów. Ponadto, w większości ze szpitali deklarowano brak jakichkolwiek sankcji dla pracowników nie stosujących się do zaleceń higieny rąk.

Wyniki badania ujawniły też niedobory organizacyjne i personalne polskich szpitali (brak sal jednoosobowych oraz niższe wskaźniki zatrudnienia pielęgniarek), co ma swoje implikacje w obszarze kontroli zakażeń, jednak nie powinno mieć związku ze zidentyfikowanymi deficytami w tym obszarze. Niewątpliwie higiena rąk pracowników medycznych stanowi poważne praktyczne wyzwanie i wymaga bardziej szczegółowych badań, opracowania zaleceń poprawy tej sytuacji i wdrożenia ich w praktyce.

Tematyką związaną właśnie z higieną rąk w jednostkach ochrony zdrowia zaczęłam zajmować się począwszy od roku 2012, a do tej pory efekty prac opublikowane zostały w 7 artykułach, w tym 5 o zasięgu międzynarodowym.

W pracy *“Demographic characteristics of patients and their assessment of selected hygienic practices of hospital personnel in the context of safety climate of hospitalization”*¹² przedstawiono analizę postrzegania przez pacjentów ryzyka związanego z zakażeniami szpitalnymi, ze szczególnym uwzględnieniem korelacji wybranych czynników z poczuciem bezpieczeństwa hospitalizacji. Badanie przeprowadzone zostało metodą standaryzowanego 10 minutowego anonimowego wywiadu telefonicznego w grupie losowo wybranych 491 osób

¹² Róžańska A, Bulanda M. Demographic characteristics of patients and their assessment of selected hygienic practices of hospital personnel in the context of safety climate of hospitalization. Am. J. Infect. Control 2015 : Vol. 43, nr 4, s. 354-357

powyżej 18 roku życia. Do badania kwalifikowane były osoby, które w okresie sześciu miesięcy poprzedzających udział w tym badaniu, przebywały w szpitalu. Pytanie kwestionariusza uwzględniały uzyskanie informacji dotyczących podstawowej demograficznej charakterystyki pacjentów (wiek, płeć, wykształcenie, miejsce zamieszkania), powód pobytu w szpitalu, poczucia lub braku poczucia bezpieczeństwa z tym związanego oraz obserwacji wybranych praktyk w zakresie higieny przez personel medyczny. Wyniki badania wykazały, że respondenci mieli świadomość ryzyka wystąpienia zakażenia szpitalnego w związku z pobytem w szpitalu, a także, że nie wpływało to na spadek poczucia bezpieczeństwa związanego z hospitalizacją. Większość, 92%, respondentów, pobyt w szpitalu postrzegało jako bezpieczny. Brak poczucia bezpieczeństwa istotnie korelował z poziomem wykształcenia pacjentów - osoby z wykształceniem podstawowym lub zawodowym czuły się w trakcie pobytu w szpitalu bezpieczniej, niż osoby z wykształceniem średnim i wyższym. Świadomość ryzyka wystąpienia zakażenia szpitalnego nie obniżała poczucia bezpieczeństwa pacjentów, a jedynie doświadczenie w przeszłości powikłania zakażeniem u kogoś z najbliższego otoczenia pacjenta lub u samego hospitalizowanego. Bezpieczniej w szpitalu czuli się także pacjenci, którzy na pytanie, czy personel przed kontaktem z pacjentem wykonał procedurę higieny rąk lub czy używał rękawiczek ochronnych, udzielili odpowiedzi twierdzącej oraz osoby deklarujące, że pracownicy medyczni nosili czyste fartuchy.

W badaniu tym nie sprawdzano wiedzy pacjentów dotyczącej higieny rąk, która powinna być wykonywana w pięciu sytuacjach w kontaktach z pacjentami, a jedynie obserwację stosowania przez pracowników medycznych higieny rąk w jednej sytuacji – przed kontaktem z pacjentem.

Rolę pacjenta w zapobieganiu zakażeniom szpitalnym, właśnie w kontekście procedur związanych z higieną rąk, w szerszym ujęciu poddano analizie w innym badaniu ankietowym, którego wyniki przedstawione zostały w pracach „*Practice of hand hygiene and use of protective gloves: Differences in the perception between patients and medical Staff*”¹³ oraz „*Patient as a partner in healthcare-associated infection prevention*”¹⁴.

To badanie wykazało, że w podmiotach, w których kultura organizacji charakteryzujące się dużym dystansem władzy, męskością oraz znacznym unikaniem niepewności, czyli w typowych polskich szpitalach, pacjenci nie mają istotnych możliwości

¹³ Walaszek M, Kolpa M, Róžańska A, Wolak Z, Bulanda M, Wójkowska-Mach J. Practice of hand hygiene and use of protective gloves: Differences in the perception between patients and medical Staff. Am J Infect Control 2018; w druku

¹⁴ Walaszek M, Kolpa M, Wolak Z, Róžańska A, Wójkowska-Mach J Patient as a Partner in Healthcare-Associated Infection Prevention Int J Environ Res Public Health 2018.; 15, 624: doi:10.3390/ijerph15040624

wplywu na postawy personelu medycznego w zakresie higieny rąk. Pacjenci, zwłaszcza z wykształceniem zawodowym, przypisują zbyt dużą wagę stosowaniu rękawiczek ochronnych, jako metodzie zapobiegania zakażeniom. W skali Likerta od 1 (nieważne) do 8 (bardzo ważne) stosowanie rękawiczek ochronnych ocenili średnio 6,1 +/- 1,8, nieco wyżej niż higienę rąk oraz istotnie wyżej niż edukację personelu (różnice istotne statystycznie). Wyniki badania sugerują także, że słaba znajomość zasad higieny rąk wśród pacjentów wynikać może z uwarunkowań społeczno-kulturowych, a poprawa tej sytuacji wymaga ustawicznej i efektywnej edukacji na różnych szczeblach kształcenia, począwszy od edukacji szkolnej.

Badania, których wyniki zaprezentowano w pracach „*Poor Hand Hygiene Procedure Compliance among Polish Medical Students and Physicians-The Result of an Ineffective Education Basis or the Impact of Organizational Culture?*”¹⁵ oraz „*Practice of hand hygiene and use of protective gloves: Differences in the perception between patients and medical Staff*” pokazują także, że wiedza pracowników medycznych, a także studentów kierunków medycznych w zakresie higieny rąk, stosowania rękawiczek ochronnych jest niesatysfakcjonująca. Dla przykładu – jedynie 74,7% ankietowanych (lekarze oraz studenci medycyny odbywający praktyki zawodowe) wskazało konieczność wykonania higieny rąk przed czystą/ aseptyczną procedurą, przed kontaktem z pacjentem taką potrzebę wskazało 60,8%, po kontakcie z pacjentem – 57%, po kontakcie z wydzielinami/ wydaliniami – 25,3%, a po kontakcie z przedmiotem znajdującym się w bezpośrednim otoczeniu pacjenta tylko 2,5%. Jednocześnie, jedynie 64% z tej grupy zadeklarowało, że sposób wykonywanie przez nich techniki Ayliffe’a był kiedykolwiek przez kogoś sprawdzony w praktyce, a jeszcze mniej osób, bo 28%, że sprawdzano ich wiedzę w zakresie 5 momentów higieny rąk.

W pracy „*Poor Hand Hygiene Procedure Compliance among Polish Medical Students and Physicians-The Result of an Ineffective Education Basis or the Impact of Organizational Culture?*”¹⁶ przedstawiono także wyniki badania obserwacyjnego techniki wykonania higieny rąk – u zaledwie 33,3% lekarzy i 14,5% stażystów stwierdzono prawidłowe zastosowanie techniki Ayliffe’a. Obserwacja była prowadzona w latach 2010-2017 i na przestrzeni tego okresu nie stwierdzono istotnej poprawy w tym zakresie.

¹⁵ Wałaszek M, Kolpa M, Wołak Z, Róžańska A, Wójkowska-Mach J. Poor Hand Hygiene Procedure Compliance among Polish Medical Students and Physicians-The Result of an Ineffective Education Basis or the Impact of Organizational Culture? Int J Environ Res Public Health 2017 Sep 7; 14(9):pii: E1026.doi: 10.3390/ijerp14091026

¹⁶ Róžańska A, Wójkowska-Mach J, Bulanda. Praktyka zawodowa i staż pracy w ochronie zdrowia a wiedza studentów kierunków medycznych o wybranych procedurach higieny rąk/ Work experience and seniority in health care vs. Medical students' knowledge of selected hand hygiene procedures. Med. Pr. 2016 : Vol. 67, nr 5, s. 623-633

Ponadto, na pytanie, o przyczynę odstępstw od wykonywania higieny rąk zgodnie z zaleceniami, w skali Likerta od 1 (żadna przeszkoda) do 5 (duża przeszkoda) respondenci wskazywali przede wszystkim brak mydła oraz ręczników (średnia wartość 4,5) oraz braki środków do dezynfekcji (średnia wartość 4,3). Jednak jako sposób na poprawę tej sytuacji najczęściej ankietowanych wskazało potrzebę większej liczby szkoleń - 24,8%, a jedynie 14,9% lepszą dostępność produktów do higieny rąk, czy też dostępność do produktów do higieny rąk wysokiej jakości – 19,9%.

Także badanie ankietowe wśród 414 studentów kierunków medycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, „*Praktyka zawodowa i staż pracy w ochronie zdrowia a wiedza studentów kierunków medycznych o wybranych procedurach higieny rąk*”, wykazało niezadowalającą wiedzę tej grupy w zakresie higieny rąk – jedynie 52,9% ankietowanych prawidłowo wskazało wszystkie sytuacje wymagające wykonania higieny rąk, a jeszcze mniej, bo 6,5% prawidłowo wskazało rodzaj preparatu zalecany do higieny (w zależności od okoliczności). Stwierdzono także, że większe doświadczenie kliniczne studentów (studenckie praktyki zawodowe, ale też praca w zawodzie studentów studiów uzupełniających magisterskich), istotnie ujemnie koreluje z wiedzą dotyczącą higieny rąk (współczynnik korelacji rang Spearmana dla stażu pracy: -0,145, a dla wymiaru czasu praktyk: -0,147). Co więcej, studenci z większym doświadczeniem klinicznym, istotnie rzadziej deklarowali, że personel medyczny według ich obserwacji, stosował się w praktyce do zaleceń procedury higieny rąk.

W roku 2012 eksperci Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych podjęli prace nad przystosowaniem dla polskich szpitali programu HAI-Net (Healthcare-associated infections) Europejskiego Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ECDC, ang. European Centre for Disease Control and Prevention). W przedsięwzięciu tym wzięłam udział na etapie przygotowywania narzędzi niezbędnych w rejestracji zakażeń (instrukcja użytkownika, karty rejestracji), promocji programu w szpitalach na terenie Polski południowej (spotkania informacyjne, prezentacja narzędzi oraz aplikacji informatycznej), a także w opracowaniu i analizie uzyskanych w programie danych.

Wyniki tych badań opublikowane zostały jak dotąd w trzech artykułach. Są to artykuły dotyczące zakażeń miejsca operowanego po zabiegach cięcia cesarskiego („*Does surgical site infection after Caesarean section in Polish hospitals reflect high-quality patient care or poor*

postdischarge surveillance? Results from a 3-year multicenter study”)¹⁷ i w chirurgii klatki piersiowej („Identifying the Infection Control Areas Requiring Modifications in Thoracic Surgery Units: Results of a Two-Year Surveillance of Surgical Site Infections in Hospitals in Southern Poland”)¹⁸, a także epidemiologii zakażeń w oddziałach intensywnej terapii („Epidemiology of healthcare-associated infections in Polish intensive care – a multicenter study based on active surveillance”)¹⁹.

Analiza danych dotyczących zakażeń miejsca operowanego po zabiegach cięcia cesarskiego (badanie objęło 7 664 operacje cięcia cesarskiego (CC) w 5 szpitalach/oddziałach zróżnicowanych pod względem wielkości, jak i specyfiki pacjentek) wykazała średni współczynnik zachorowalności wynoszący 0,5% (wartość współczynnika w poszczególnych oddziałach wyniosła od 0,1% do 1,8%, różnica była istotna statystycznie). Niska wartość średniego współczynnika zachorowalności, a także współczynników w większości oddziałów, w powiązaniu z faktem, że większość ZMO wykrytych zostało albo przed wypisem pacjentek ze szpitala albo wiązało się z ponownym przyjęciem do szpitali (w obu przypadkach po 48,7%), a tylko 1 przypadek (2,6%) wykryto po-wypisowo, bez konieczności powtórnej hospitalizacji, wskazuje, że po-wypisowa rejestracja ZMO po CC w Polsce praktycznie nie jest prowadzona. Niskie wartości współczynników zachorowalności ZMO w tym przypadku, bez dogłębnej analizy z wykorzystaniem innych parametrów, mogą uśpić czujność zespołów kontroli zakażeń. Wyniki badania wykazały także, że w 60% ZMO potwierdzono czynniki etiologiczne. W większości przypadków wyizolowano Gram-ujemne pałeczki (53,1%, w tym 82,4% to bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae*). Pozostałe wyizolowane drobnoustroje stanowiły ziarenkowce Gram-dodatnie. Była to zupełnie odmienna sytuacja, niż np. w wielośrodkowym badaniu brytyjskim i raportach ECDC, gdzie bakterie Gram-ujemne stanowiły odpowiednio 13% oraz 30% wszystkich izolatów. Zatem, pomimo pewnych ograniczeń wynikających z założeń programu (m.in. rejestrowano informację tylko o wybranych czynnikach ryzyka, nie była dostępna także szczegółowa informacja dotycząca organizacji opieki nad pacjentkami) wyniki badania pozwoliły opisać aktualną sytuację epidemiologiczną odnoszącą się do ZMO po CC, zidentyfikować obszary

¹⁷ Różańska A, Jarynowski A, Kopeć-Godlewska K, Wójkowska-Mach J, Misiewska-Kaczur A, Lech M, Rozwadowska M, Karwaca M, Liberda J, Domańska J. Does surgical site infection after Caesarean section in Polish hospitals reflect high-quality patient care or poor postdischarge surveillance? Results from a 3-year multicenter study. *Am J Infect Control* 2018; 46(1): 20-25

¹⁸ Dubiel G, Rogoziński P, Żaloudik E, Bruliński K, Różańska A, Wójkowska-Mach J. Identifying the Infection Control Areas Requiring Modifications in Thoracic Surgery Units: Results of a Two-Year Surveillance of Surgical Site Infections in Hospitals in Southern Poland *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 Aug 29. doi: 10.1089/sur.2017.010

¹⁹ Wałaszek M, Różańska A, Bulanda M, Wójkowska-Mach J. Epidemiology of healthcare-associated infections in Polish intensive care – a multicenter study based on active surveillance *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018; 162:w druku

wymagające szczegółowych badań i/ lub ewaluacji procedur zapobiegania zakażeniom w tej populacji pacjentek.

Analiza danych dotyczących ZMO w chirurgii klatki piersiowej natomiast wykazała współczynnik zachorowalności wynoszący 3% (40 przypadków zakażeń u 1387 operowanych pacjentów). Zidentyfikowane czynniki ryzyka dla tego rodzaju zabiegów operacyjnych to płeć męska, klasa czystości pola operacyjnego: czysto-skażona, wartość ASA – III oraz dłuższy niż 3 dni pobyt pacjenta w szpitalu przed zabiegiem operacyjnym. Wystąpienie ZMO wiązało się też z istotnie dłuższym pobytem w szpitalu pacjentów 22,6 dni w porównaniu z ok. 11 dniowym pobytem pacjentów bez tego zakażenia. Szczegółowa analiza czynników etiologicznych (uzyskanych w 32 z 40 przypadków) w powiązaniu z formą ZMO, podobnie jak w przypadku ZMO po CC, wykazała potrzebę lepszej współpracy pomiędzy oddziałem a laboratorium mikrobiologicznym.

Program rejestracji zakażeń PTZS, realizowany od roku 2013, uwzględniał tzw. moduł „light” spośród dwóch opcji HAI-Net ICU ECDC (rejestracja zakażeń w oddziałach intensywnej terapii). W module tym zbierane i rejestrowane są szczegółowe dane (m.in. czynniki ryzyka, czynniki etiologiczne, metody diagnostyki mikrobiologicznej, konsumpcja antybiotyków) dotyczące przypadków zakażeń: przede wszystkim krwi, zapaleń płuc, układu moczowego, ale też pozostałych, rzadziej występujących form. Rejestrowane są natomiast tylko wybrane dane odnoszące się do wszystkich hospitalizowanych w oddziałach, pozwalające obliczyć podstawowe współczynniki epidemiologiczne, takie jak zachorowalność, śmiertelność czy dystrybucję różnych form zakażeń. Badanie w latach 2013-2015 objęło pacjentów 7 oddziałów intensywnej terapii szpitali na południu Polski. Współczynnik zachorowalności skumulowanej dla najczęściej występujących form zakażeń, czyli ZUK, PNEU oraz ZUK, wyniosły odpowiednio: 7,2%, 8,0% oraz 3,7%, a gęstości zachorowalności: 10,2‰, 9,2‰ oraz 4,7‰. Najwięcej przypadków zakażeń stanowiły zapalenia płuc – 205, następnie zakażenia krwi – 184, a zakażeń układu moczowego odnotowano 95. Kryteria rozpoznawania zapaleń płuc według ECDC uwzględniają metodą diagnostyki mikrobiologicznej, wykorzystywaną dla potwierdzenia czynnika etiologicznego. Umożliwia to podział zapaleń płuc na zapalenia, w których czynnik etiologiczny został potwierdzony w hodowli ilościowej materiału z dolnych dróg oddechowych pobranego metodą minimalizująca możliwość kontaminacji (PNEU-1), takie, w których czynnik etiologiczny został potwierdzony w hodowli pół-ilościowej wydzieliny z dolnych dróg oddechowych, która mogła ulec kontaminacji (PNEU-2), przypadki potwierdzone alternatywnymi metodami mikrobiologicznymi (PNEU-3), innymi dodatnimi wynikami

hodowli nie ilościowej (PNEU-4) oraz bez potwierdzenia mikrobiologicznego (PNEU-5). W niniejszym badaniu, największy udział odnotowano dla PNEU-1 – 39%, PNEU-4 stanowiły 30,7% wszystkich przypadków PNEU, metodami hodowli półilościowej potwierdzono 12,7% wszystkich PNEU, niewiele mniej, bo 11,7% nie miało potwierdzenia mikrobiologicznego, a w 5,9% wykorzystano alternatywne metody diagnostyki mikrobiologicznej. Zarówno wartości współczynników zachorowalności dla PNEU, jak i udział poszczególnych form (1-5) były na poziomach zbliżonych z danymi raportowanymi przez ECDC. Odmienną sytuację, niż opisywana w raportach ECDC stwierdzono natomiast w przypadku zakażeń krwi - w naszym badaniu stwierdzono współczynniki zachorowalności dwukrotnie wyższy. W polskich oddziałach intensywnej terapii znacząco częściej także rejestrowano ZUK wtórne do zakażeń dróg moczowych. Wskazuje to na konieczność natychmiastowej interwencji i podjęcia działań na rzecz profilaktyki ZUK, ale również zakażeń układu moczowego i procedury cewnikowania dróg moczowych. Epidemiologia ZUK w objętych badaniem oddziałach intensywnej terapii została szczegółowo opisana w osobnej pracy, przyjętej do publikacji w marcu br. w *Przeglądzie Epidemiologicznym*.

Podsumowując, analiza wyników uzyskany w ramach bieżącego programu rejestracji PTZS, opartego na rekomendacjach ECDC, wskazuje, że w polskich szpitalach możliwy, a co więcej przynoszący wyniki mające praktyczne zastosowanie, jest czynny nadzór nad zakażeniami szpitalnymi zgodny ze światowymi standardami.

Opisane wyżej badanie wieloośrodkowe wykazało, że wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii najczęściej występująca formą są zapalenia płuc. Skutki tego powikłania mogą być bardzo poważne przede wszystkim dla pacjentów (nie tylko opóźniony powrót do zdrowia, ale także w niektórych przypadkach zgon). Jednak hospitalizacja pacjentów z tą formą zakażenia generuje także znaczne dodatkowe koszty. W pracy *„Prolonged hospitalization of patients with hospital acquired pneumoniae in the intensive care unit - morbidity, mortality and costs of”*²⁰ zaprezentowana została analiza przedłużonej hospitalizacji pacjentów z zapaleniami płuc w OiT dużego, wieloprofilowego szpitala wojewódzkiego. W tym badaniu odnotowano zachorowalność skumulowaną na poziomie 5,47%, a gęstość zachorowalności – 3,00%. Pacjenci z PNEU przebywali w OiT dłużej niż pacjenci bez zakażeń (o 14 dni), ale też dłużej niż pacjenci, u których wystąpiło zakażenie innego rodzaju (średnio o 9 dni). Koszty tej przedłużonej hospitalizacji dla szpitala, w którym

²⁰ Różańska A, Walaszek M, Wolak Z, Bulanda M. Prolonged hospitalization of patients with hospital acquired pneumoniae in the intensive care unit - morbidity, mortality and costs of. *Prz. Epidemiol.* 2016 : T. 70, nr 3, s. 449-461

badanie zostało wykonane, w skali roku oszacowane zostały na 300 000 PLN (średnio na jednego pacjenta 29 106 PLN). Ponadto, oszacowano, że ostrożna ekstrapolacja uzyskanych wyników na ok. 700 szpitali w Polsce daje kwotę rzędu 200 mln złotych. Jest to kwota 40 razy wyższa niż szacunkowe roczne koszty leczenia pozaszpitalnych zapaleń płuc w Polsce.

Tematyka pozostałych prowadzonych przez mnie badań oraz publikacji będących ich efektem, mieści się także w szeroko pojętym obszarze kontroli zakażeń. Dwie prace oryginalne opublikowane w roku 2014 dotyczyły w szczególności problemu ekspozycji zawodowej pracowników ochrony zdrowia na patogeny przenoszone drogą krwi.

Pracownicy ochrony zdrowia z racji wykonywanego zawodu są grupą szczególnie narażoną na ekspozycje na szkodliwe czynniki biologiczne w środowisku pracy. Szczególne ryzyko wiąże się z ekspozycją na patogeny przenoszone drogą krwi w wyniku wykonywania zabiegów wiążących się z przerwaniem ciągłości skóry u pacjentów – zarówno w trakcie procedur operacyjnych, jak i rutynowych i powszechnych procedur związanych z pobieraniem krwi, zakładaniem linii naczyniowych czy wykonywaniem iniekcji. W Centralnym Rejestrze Chorób Zawodowych w Polsce prowadzonym w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi w roku 2012 najliczniej odnotowaną grupę chorób zawodowych stanowiły choroby zakaźne lub pasożytnicze albo ich następstwa (29,4% wszystkich chorób zawodowych). Wśród 705 przypadków z tej grupy 134 przypadki stanowiły wirusowe zapalenia wątroby typu B lub C, a 64 - gruźlica pochodzenia zawodowego (dominowały przypadki boreliozy wśród leśników – 75,5% chorób tej kategorii).

W pracy *„Healthcareworkers' occupational exposure to bloodborne pathogens: a 5 year observation in selected hospitals of the Małopolska province”*²¹ poddano analizie dane o ekspozycjach zawodowych wśród pracowników pięciu szpitali województwa małopolskiego w latach 2008-2012, uwzględniające częstości i okoliczności powstawania ekspozycji, grupy zawodowe pracowników szpitali, a także zróżnicowania raportowanych współczynników w kolejnych latach pomiędzy szpitalami i w każdym z nich. Dodatkowym celem analizy była ocena praktycznej przydatności raportowanych danych do planowania i oceny skuteczności procedur minimalizujących ryzyko ekspozycji pracowników ochrony zdrowia na patogeny przenoszone drogą krwi.

W analizowanym okresie w grupie 3 165 narażonych pracowników stwierdzono 775 przypadków ekspozycji. Najwięcej przypadków wystąpiło u pielęgniarek 68.0% i były to

²¹ Różańska A, Szczypta A, Baran M, Synowiec E, Bulanda M, Wałaszek M. Healthcareworkers' occupational exposure to bloodborne pathogens: a 5-year observation in selected hospitals of the Małopolska province. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2014 : Vol. 27, nr 5, s. 747-756

głównie zakłucia różnego rodzaju igłami -78.0%. W analizowanym okresie w poszczególnych szpitalach współczynniki ekspozycji w odniesieniu do wszystkich pracowników wahały się w granicach od 2.6% do 8.3%, ale różnice w żadnym ze szpitali w poszczególnych latach nie miały cech istotności statystycznej, podobnie jak współczynniki obliczone osobno dla każdej grupy zawodowej. Istotnie statystycznie różnice w odsetkach ekspozycji odnotowano pomiędzy poszczególnymi szpitalami w niektórych latach analizowanego okresu, co potwierdza konieczność prowadzenia rejestrów w poszczególnych jednostkach w celu planowania i oceny skuteczności działań zapobiegawczych.

Uzyskane dane potwierdziły także konieczność prowadzenia bardziej skutecznych działań edukacyjnych dotyczących narażenia na czynniki biologiczne pracowników ochrony zdrowia i prawidłowego postępowania poekspozycyjnego.

Celem pracy „*Analysis of occupational exposure of healthcare workers in the years 1998-2013 for bloodborne pathogens on the example of the hospital of the surgical profile*”²² była analiza danych o ekspozycjach zawodowych na patogeny przenoszone drogą krwi wśród pracowników 130-lóżkowego szpitala o profilu zabiegowym w województwie małopolskim. Współczynniki ekspozycji ogółem dla wszystkich pracowników szpitala, niezależnie od zatrudniającej ich jednostki organizacyjnej (oddziału), wahały się od 4,3% (rok 2006) do 12,6% (rok 2013) w poszczególnych latach, a średnia wartość współczynnika ekspozycji w całym analizowanym okresie wyniosła 7,3% ($\pm 2,39$). Najwięcej przypadków ekspozycji odnotowano wśród pielęgniarek – średni odsetek zdarzeń w analizowanym okresie dla tej grupy zawodowej wyniósł 67,8%, następnie wśród lekarzy – 29,7%, najmniej wśród pozostałych pracowników – 1,5%. Udział procentowy ekspozycji w badanym okresie wykazywał trend spadkowy w przypadku pielęgniarek ($p=0,001$) i wzrostowy w przypadku lekarzy ($p<0,001$). Współczynnik ekspozycji ogółem w latach 1998-2013 nie prezentował istotnego trendu spadkowego ($p=0,356$). W grupie lekarzy w analizowanym okresie odnotowano istotny trend wzrostowy o charakterze wykładniczym ($p=0,002$). Wśród innych pracowników nie obserwowano istotnych zmian w badanym okresie. Zaobserwowano istotny malejący trend udziału ekspozycji w postaci zakłuć igłami, natomiast trend rosnący dotyczył ekspozycji w trakcie zabiegu operacyjnego. Odnotowane trendy zgłaszanych ekspozycji w analizowanym okresie miały związek z wprowadzaniem w ciągu ostatnich kilku lat sprzętu posiadającego mechanizmy zabezpieczające przed zranieniem oraz ze wzrostem liczby raportowanych przypadków ekspozycji przez lekarzy.

²² Szczypta A, Różańska A, Bułanda M. Analiza ekspozycji zawodowej pracowników medycznych w latach 1998-2013 na patogeny przenoszone drogą krwi na przykładzie szpitala o profilu zabiegowym/ *Analysis of occupational exposure of healthcare workers in the years 1998-2013 for bloodborne pathogens on the example of the hospital of the surgical profile*. Med. Pr. 2014 : Vol. 65, nr 6, s. 723-732

Jestem także współautorem dwóch prac prezentujących badania nad zakażeniami wywoływanymi przez gronkowce złociste. Jedną z nich, „*Longevity and gender as the risk factors of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in southern Poland*”²³, poświęcona jest analizie czynników ryzyka zakażeń o etiologii SA wśród osób w wieku powyżej 60 roku życia. W badaniu wykorzystano dane z kilku laboratoriów mikrobiologicznych zlokalizowanych w województwach małopolskim oraz śląskim. Mediana wieku w grupie 613 pacjentów wyniosła 72 lata, większość stanowiły kobiety (324 osób, mediana wieku 74 lata). Większość zakażeń stanowiły zakażenia szpitalne (70%), najmniej było natomiast zakażeń pensjonariuszy opieki długoterminowej (3%). Największy odsetek szczepów gronkowców złocistych opornych na metycylinę stwierdzono w przypadkach zapaleń płuc (40,4%), u pensjonariuszy opieki długoterminowej (43,8%), na oddziałach intensywnej terapii (36,8%) oraz u osób w wieku powyżej 85 roku życia (26,7%). Przeanalizowano także lekowrażliwość izolowanych szczepów na antybiotyki najczęściej stosowane w terapii tych zakażeń. Zaskakującą obserwacją był fakt bardzo wysokiej, bo przekraczającej 80%, oporności na trimetoprim/ sulfametoksazol szczepów izolowanych z zakażeń u osób powyżej 75 roku życia, co może mieć praktyczne implikacje. Tak wysoka oporność może wiązać się z powszechnym, być może nadmiernym stosowaniem tego leku w Polsce. Według danych ECDC w leczeniu zakażeń pozaszpitalnych w Polsce odnotowuje się największą konsumpcję właśnie tego chemioterapeutyku wśród wszystkich krajów europejskich.

Jestem także współautorem pracy „*Molekularna charakterystyka szczepów Staphylococcus aureus izolowanych z zakażeń miejsca operowanego u pacjentów południowej Polski*”²⁴, której celem była analiza lekooporności oraz molekularna charakterystyka szczepów *Staphylococcus aureus* izolowanych z zakażeń miejsca operowanego pacjentów 12 szpitali Polski południowej. Częstość występowania szczepów MRSA w tej populacji wynosiła ogółem 17,9% i była najniższa na oddziałach ortopedii – 8,7%, a najwyższa na oddziałach chirurgii naczyń – 42,9%. Najwyższą, około 25% lekooporność badanych szczepów stwierdzono w odniesieniu do erytromycyny,

²³ Pomorska-Wesołowska M, Róžańska A, Natkaniec J, Gryglewska B, Szczypta A, Dzikowska M, Chmielarczyk A, Wójkowska-Mach J. Longevity and gender as the risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in southern Poland. BMC Geriatr. 2017 ; Vol. 17, nr 1 art. no. 51, s. 1-7

²⁴ Pomorska-Wesołowska M, Małysek K, Romaniszyn D, Pobjęga M, Szczypta A, Dzikowska M, Chmielarczyk A, Róžańska A, Maciąg J, Wójkowska-Mach J. Molekularna charakterystyka szczepów *Staphylococcus aureus* izolowanych z zakażeń miejsca operowanego u pacjentów południowej Polski. Med. Dośw. Mikrobiol. 2017, 69: 15 – 25

klindamycyny i ciprofloksacyny. Typowanie spa wykazała 10 typów, z dominacją t003 oraz t138.

Jeden z ostatnio opublikowanych artykułów mojego współautorstwa to praca pt. „*Outpatient post-partum antibiotic prescription: method of identification of infection control areas demanding improvements and verification of sensitivity of infection registration*”²⁵. Celem niniejszej pracy była analiza danych o poza-szpitalnych preskrypcjach antybiotyków w okresie 30 dni od daty porodu kobiet rodzących w województwie małopolskim w latach 2013-2014 i możliwość wykorzystanie tych danych do weryfikacji/ uzupełnienia informacji pochodzących z rejestrów zakażeń szpitalnych.

Dane demograficzne oraz o realizacjach recept na antybiotyki pochodziły z rejestrów Narodowego Funduszu Zdrowia. Miarą zużycia antybiotyków wykorzystaną w niniejszej analizie był odsetek kobiet realizujących recepty oraz zużycie wyrażone w definiowanych dawkach dobowych (DDD).

Spośród 67 917 kobiet 5 050 (7.4%) zrealizowało recepty na antybiotyki wystawione przez lekarzy ginekologów. Przeciętnie, jedna pacjentka zakupiła antybiotyki w liczbie stanowiącej równowartość ok. 14 definiowanych dawek dobowych, w większości przypadków (95.7%) – antybiotyków z grupy beta-laktamów. Istotnie częściej antybiotyki stosowane były przez kobiety najmłodsze (11.5% pacjentek poniżej 18go roku życia), mieszkanki wsi (8.2%) oraz kobiet po zabiegach cięcia cesarskiego (8.1%). Przeanalizowano także zmienność sezonową, inną niż w przypadku powszechnych zakażeń w całej populacji pacjentów – rozkład zwiększonego zużycia antybiotyków odnotowano w styczniu, maju oraz czerwcu. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy zużyciem antybiotyków po porodzie, a dniem porodu. Wyniki tego badania potwierdzają tezę postawioną w pracy dotyczącej analizy zakażeń miejsca operowanego po zabiegach cięcia cesarskiego, że raportowane przez szpitale współczynniki zachorowalności są znacznie zaniżone, ponieważ w polskim systemie opieki zdrowotnej praktycznie nie funkcjonuje po-wypisowy nadzór i rejestracja zakażeń miejsca operowanego.

Szczegółowy wykaz opublikowanych przeze mnie prac naukowych wraz z informacją o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki stanowi odrębny załącznik (nr 3) do Wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego.

Wniośn. 23.01.2018
A. Róžańska

²⁵ Róžańska A, Pac A, Romanik M, Bulanda M, Wójkowska-Mach J. Outpatient post-partum antibiotic prescription: method of identification of infection control areas demanding improvements and verification of sensitivity of infection registration. J Antimicrob Chemother 2018; 73(1): 240-245