



Gdańsk, 24 lutego 2025 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

**na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki
medyczne lekarz Anety Królak-Ulińskiej pt. “Antybiotykooporność: wieloaspektowe
podejście do globalnego wyzwania współczesnej medycyny”.**

Promotorzy: dr hab. n. med. Anna Staniszeńska, dr Piotr Merks

Według WHO problem antybiotykooporności stanowi realne zagrożenie dla ludzkości. Wyniki badania opublikowanego w 2019 r. w LANCET są pierwszą kompleksową próbą oceny danych na temat globalnej oporności na antybiotyki i wskazują, że liczba zgonów pacjentów na świecie z powodu zakażeń wywołanych przez bakterie odporne na antybiotyki wynosiła 4,95 mln, z tego 1,27 mln przez bakterie odporne na wszystkie dostępne antybiotyki. W Polsce, w tym samym 2019 r. liczba zgonów bezpośrednio związanych z antybiotykoopornością wynosiła 5600 zgonów i była większa niż zgonów z powodu zaburzeń neurologicznych, cukrzycy, chorób układu trawiennego, chorób nerek, gruźlicy czy przewlekłych chorób układu oddechowego. W ostatnim czasie, masowe zachorowania na COVID-19 niekorzystnie przyczyniły się do nasilenia zjawiska oporności na antybiotyki. Stąd, w wyniku nadużywania i niewłaściwego stosowania antybiotyków antybiotykooporność jest poważnym wyzwaniem i stale rosnącym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. Brak wiarygodnych i aktualnych danych uniemożliwia strategię walki z opornością na antybiotyki. Brak działań w kierunku zatrzymania zjawiska oporności na antybiotyki może doprowadzić do braku możliwości leczenia infekcji bakteryjnych.

W świetle obecnych danych, przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. Anety Królak-Ulińskiej adresuje skalę problemu oporności na antybiotyki, mechanizmy prowadzące do rozwoju tego problemu, zagrożenie z tym związane i potencjalne strategii zapobiegawcze.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Anety Królak-Ulińskiej stanowi cykl trzech powiązanych tematycznie publikacji opatrzonych wspólnym tytułem „***Antybiotykooporność: wieloaspektowe podejście do globalnego wyzwania współczesnej medycyny***”, które obejmują:

1. **Królak-Ulińska A**, Merks P, Sierzputowska B, Sierzputowski T, Zaychenko G. Problems of antibiotic resistance in sepsis in intensive care units: A review of current research. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 2025 (in press) Impact Factor: 0, punktacja MNiSW: 20
2. **Królak-Ulińska A**, Merks P, Religioni U, Chelstowska B, Drab A, Wdowiak K, Plagens-Rotman K, Doniec Z, Staniszevska A. Opinions of Medical Staff Regarding Antibiotic Resistance. *Antibiotics* 2024; 13(6): 493. Impact Factor: 4,3, punktacja MNiSW: 70
3. **Królak-Ulińska A**, Dobrovanov O. Protected beta-lactam prescription for patients with septic shock. *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal* 2023; 23(1): 76-85. Impact Factor: 0, punktacja MNiSW: 20

Prace te były publikowane w latach 2023-2025, w publikacjach tych lek. Aneta Królak-Ulińska jest pierwszym autorem. Wśród tych prac, jedna publikacja stanowi przegląd naukowy literatury, pozostałe stanowią prace oryginalne. Łączna punktacja Impact Factor przedstawionego cyklu trzech publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej wynosi **4,3**, punktacja MNiSW **110**. Wszystkie te publikacje są efektem współpracy autorów z ośrodków polskich i zagranicznych.

Praca doktorska posiada typowy układ (tj. spis rycin, wykaz prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wykaz dorobku naukowego, streszczenia w języku polskim/angielskim, omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, załączone publikacje, wykaz piśmiennictwa, zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań, oświadczenia współautorów. Praca obejmuje 81 stron. Rozprawa została przygotowana w sposób staranny, co umożliwiło przejrzyste przedstawienie badanego zagadnienia oraz danych zebranych przez doktorantkę.

W swojej pracy doktorskiej lek. Aneta Królak-Ulińska podjęła się opracowania ważnego i mało zbadanego zagadnienia dotyczącego oporności na antybiotyki, skali tego problemu, znaczenia w praktyce klinicznej i strategii zapobiegania i możliwości terapeutycznych.

W pierwszej publikacji pt:” *Problems of antibiotic resistance in sepsis in intensive care units: A review of current research*” lek. Aneta Królak-Ulińska dokonała szczegółowego przeglądu systematycznego piśmiennictwa i opracowała szereg wyzwań związanych z opornością na antybiotyki na oddziałach intensywnej terapii medycznej, zwłaszcza w leczeniu sepsy, która wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań u chorych, przedłużającą się hospitalizacją generując koszty leczenia, ograniczonymi możliwościami leczenia i wysoką śmiertelnością. W publikacji tej doktorantka zastosowała ważne kryteria włączenia i wykluczenia przy doborze piśmiennictwa (lata 2018-2023) w celu opracowania aktualnych danych w oparciu o wyselekcjonowany materiał źródłowy. Na podstawie danych literaturowych, doktorantka określiła częstość występowania oporności na antybiotyki i podkreśliła, że wśród patogenów alarmujący poziom oporności na antybiotyki dotyczy zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi takich jak *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*. Wśród czynników ryzyka rozwoju oporności doktorantka wymieniła brak przestrzegania środków zapobiegawczych, nieracjonalne i nadmierne stosowanie antybiotyków, niewystarczające środki kontroli zakażeń, stosowanie inwazyjnych procedur i przekazywanie pacjentów między oddziałami. W swojej publikacji doktorantka wskazała strategię przeciwdziałania oporności na oddziałach intensywnej opieki medycznej, do których należy m.in. rozwój nad nowymi antybiotykami i alternatywnymi terapiami (np. bakteriofagi, peptydy przeciwdrobnoustrojowe, terapie monoklonalne) i przestrzeganie podstawowych zasad kontroli zakażeń: higiena rąk, izolacja pacjentów i odpowiednie środki ochrony osobistej. Poprawa nadzoru epidemiologicznego, rozwój szczepionek i immunoterapeutyków stanowią kluczowe strategie zapobiegania i zarządzania przed rozprzestrzenianiem się infekcji.

W drugiej publikacji pt: „*Opinions of Medical Staff Regarding Antibiotic Resistance*”, doktorantka zbadała opinię personelu medycznego na temat zagrożeń związanych z antybiotykoopornością. Na podstawie anonimowej ankiety przeprowadzonej wśród 605 polskich pracowników służb sanitarnych wykazała, że część respondentów uważa antybiotykooporność za bardzo poważny (24,13%) lub niezwykle poważny (30,75%) problem. W skali globalnej problem oporności na antybiotyki wskazywali przede wszystkim lekarze i pielęgniarki, osoby pracujące w zawodzie ponad rok oraz osoby posiadające specjalizację lub będące w trakcie szkolenia

specjalistycznego. Głównymi przyczynami antybiotykooporności było stosowanie antybiotyków u zwierząt hodowlanych, wywieranie presji na pacjentów, aby przyjmowali antybiotyki oraz profilaktyczne stosowanie antybiotyków. W swojej pracy doktorantka podsumowała, że część personelu medycznego uważa antybiotykooporność za dość poważny problem i stanowi to poważne zagrożenie w miejscu ich pracy, stąd wiedza o tym zagrożeniu powinna być szerzona wśród wszystkich grup personelu medycznego. Należy podkreślić, że wnioski zawarte w niniejszej publikacji na podstawie przeprowadzonej ankiety w Polsce są pierwszą oceną problemu antybiotykooporności obejmującą tak dużą liczbę personelu medycznego. Brak świadomości i zagrożeń związanych z antybiotykoopornością stanowi ogromne wyzwanie dla personelu medycznego i zdrowia publicznego.

W trzeciej publikacji pt: „*Protected beta-lactam prescription for patients with septic shock*” doktorantka retrospektywnie oceniła skuteczność leczenia wstrząsu septycznego na oddziale intensywnej terapii u 17 pacjentów, których losowo podzielono na dwie grupy. Jedna grupa otrzymała dożylnie leczenie składające się z imipenemu/cylastatyny/relebaktamu, druga grupa otrzymała preparat złożony zawierający piperacylinę/tazobaktam. Badania bakteriologiczne przeprowadzone u wszystkich chorych wykazały obecność czterech patogenów Gram ujemnych, w tym wielolekooporny szczep *Acinetobacter baumannii* charakteryzujący się opornością na badane antybiotyki oraz *Pseudomonas aeruginosae*. Przeprowadzone wyniki fenotypowania i genotypowania wykazały wytwarzanie metalo- β -laktamaz przez oba drobnoustroje oraz oksacylinazy hydrolizującej karbapenemy klasy D przez *Acinetobacter baumannii*. Doktorantka podsumowała prace, że leczenie pacjentów ze wstrząsem septycznym wywołanym przez wspomniane szczepy było mało skuteczne w przypadku stosowania badanych antybiotyków i zakończyło się w śmiercią 50% pacjentów. Kandydatka wykazała, że zastosowane terapie okazały się skuteczne w leczeniu pacjentów, u których stwierdzono bakterie z rodzaju *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* i *Streptococcus pneumonia*. Innym ważnym wnioskiem wyciągniętym przez kandydatkę z niniejszej pracy jest wskazanie braku skuteczności zastosowanej antybiotykoterapii u chorych przy zakażeniach *Pseudomonas aeruginosae*, które wytwarzają metalo- β -laktamazy, których aktywności nie hamuje relebaktam. Kandydatka wykazała u części chorych zakażenie typem MDR *A. baumannii* wytwarzający oksacylinazy hydrolizujące karbapenemy klasy D. Tazobaktam stosowany u tych chorych okazał się nieskuteczny. Kandydatka podsumowała, że leczenie pacjentów na oddziałach intensywnej terapii medycznej stanowi istotny problem kliniczny. Wielolekooporne szczepy wywołujące zakażenia

szpitalne są główną przyczyną zgonów w przebiegu sepsy. Nadal brak jest skutecznych metod leczenia i stosowanie antybiotyków beta-laktamowych nie zapewnia skuteczności leczenia.

Wnioski wyciągnięte przez doktorantkę zostały dokonane na podstawie przeprowadzonej analizy udokumentowanych wyników własnych i ich konfrontacji z bieżącym stanem wiedzy, zostały sformułowane właściwie i przedstawione w formie trzech publikacji.

Podsumowując cykl trzech prac stanowiących rozprawę doktorską kandydatki oceniam jako nowatorskie badania naukowe, które wnoszą istotny przyczynek do naszej wiedzy w kontekście problemu epidemiologicznego i występowania antybiotykooporności, świadomości na temat tego zagrożenia wśród pracowników służby zdrowia, przyczyn rozwoju oporności bakterii na antybiotyki, strategii zapobiegawczych i metod wdrożeniowych. Wyniki badań lek. Anety Królak-Ulińskiej mają istotne implikacje kliniczne, stanowią materiał do opracowania metod strategii zapobiegania oporności na antybiotyki, zwłaszcza w oddziałach intensywnej terapii. Skuteczne wdrażanie procedur zapobiegania zakażeniom szpitalnym i racjonalne stosowanie antybiotyków poprzez tworzenie programów zarządzania antybiotykoopornością umożliwi znaczne ograniczenie oporności na antybiotyki. Wzmocnienie działań prewencyjnych, co podkreśliła kandydatka jest kluczowym elementem w walce z antybiotykoopornością. Ma to szczególne znaczenie w oddziałach intensywnej terapii medycznej, gdzie powikłania zakażeń szpitalnych i sepsa stanowią jedno z najpoważniejszych powikłań zdrowotnych i wiążą się z ogromnym ryzykiem zgonu, i są skutkiem oporności drobnoustrojów na środki przeciwbakteryjne, co wykazała w swoich publikacjach doktorantka. Wyniki badań i przegląd literatury dokonany przez kandydatkę wskazują na skalę globalnego problemu, zaś dane liczbowe na temat szerzenia się drobnoustrojów antybiotykoopornych w szpitalu na nieprawidłowo realizowane procedury przeciwepidemiczne lub ich brak. Wyniki lek. Anety Królak-Ulińskiej są poparte jej dorobkiem naukowym, w tym również publikacjami, które nie stanowią rozprawy doktorskiej (łączny Impact factor **14,2**).

We wniosku końcowym stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Anety Królak-Ulińskiej pt: „**Antybiotykooporność: wieloaspektowe podejście do globalnego wyzwania współczesnej medycyny**”, stanowi interesujący dorobek autora, o czym świadczą uzyskane wyniki opublikowane w czasopismach medycznych, w tym publikacja z listy filadelfijskiej. Lek. Aneta Królak-Ulińska podjęła w swojej rozprawie temat istotny o bardzo dużym znaczeniu z punktu widzenia klinicznego wskazując na problem antybiotykooporności i jego konsekwencje, a także kluczową potrzebę opracowania strategii walki z tym zagrożeniem. Wyniki badań lek. Anety

Królak-Ulińskiej stanowią podstawę zapoczątkowania metod prewencji, rozpowszechnienia wiedzy wśród pracowników służby zdrowia, przestrzegania podstawowych zasad higieny osobistej, kontroli zakażeń i weryfikacji tych metod. Doktorantka sumiennie udokumentowała w swojej rozprawie doktorskiej wiedzę, znajomość problematyki antybiotykooporności i podkreśliła kluczową rolę zapobiegania transmisji biologicznych czynników chorobotwórczych, stosowania racjonalnej antybiotykoterapii i poprawę jakości nadzoru epidemiologicznego. Ponadto doktorantka wykazała się znajomością warsztatu naukowego i przygotowania manuskryptów do publikacji, o czym świadczą opublikowane wyniki rozprawy doktorskiej.

W mojej ocenie stwierdzam, że „Rozprawa doktorska lek. Anety Królak-Ulińskiej spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)”.

W związku z powyższym składaam przed Wysoką Radą Naukową Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Anety Królak-Ulińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na fakt, że rozprawa doktorska świadczy o wysokim poziomie wiedzy teoretycznej autora w tematyce rozprawy (w tym liczba publikacji w dorobku naukowym autora), wnosi znaczący nowatorski wkład w dotychczasową wiedzę i rozwój metodologii badanego zagadnienia, wyróżnia się oryginalnością, a uzyskane wyniki zostały już opublikowane w formie trzech publikacji, składaam do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Anety Królak-Ulińskiej.

prof. dr hab. n. med. Dagmara Hering
specjalista chorób wewnętrznych
HIPERTENSJOLOG, KARDIOLOG
1306699

Dagmara Hering

prof. dr hab. n. med. Dagmara Hering

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7
Tel/fax 58 349 25 03