

Akceptuję
J. J.

Opinia

dotycząca rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Józwik pt.: „Wpływ techniki rekonstrukcji dróg żółciowych u biorcy wątroby na częstość występowania powikłań żółciowych „.

Przez stulecia, bariery utrudniające skuteczną transplancję narządów u ludzi wydawały się być niemożliwe do przezwyciężenia. Kolejne wieki, to także nieustające próby przeszczepienia skóry u ofiar wojen. Dopiero w XX wieku, postęp w technikach chirurgicznych umożliwił już prawidłowe wszycie narządu, ale nadal niedostateczna wiedza o procesach immunologicznych rozwijających się po przeszczepieniu znacząco ograniczała skuteczne leczenie przeszczepowe. Lata 80-te ubiegłego stulecia to okres dalszego postępu, kiedy to farmakologiczna supresja odpowiedzi immunologicznej zapobiegała odrzuceniu graftu. Dzisiaj transplantologia to wspaniała dziedzina medycyna wyjątkowo dynamicznie rozwijająca się i stwarzająca możliwość dłuższego życia chorym z nieodwracalnymi zaawansowanymi zmianami narządowymi.

Przeszczepianie wątroby należy do najtrudniejszych zabiegów chirurgicznych zaś wybór techniki operacyjnej zależy od choroby wyjściowej i co oczywiste od doświadczeń ośrodka. Etapem wstępnym i koniecznym jest usunięcie chorej wątroby, przywrócenie właściwego ukrwienia wszczepianego narządu przy rozwiniętym krążeniu obocznym, zaburzeniach krzepnięcia krwi i małopłytkowości. Równie ważne jak wymienione i pozostałe etapy procedury chirurgicznej jest odtworzenie ciągłości dróg żółciowych.

Z procedurą przeszczepiania wątroby wiąże się niestety ryzyko wystąpienia powikłań, które u około 80% występują w ciągu pierwszych 6 miesięcy po operacji. Do najczęstszych – należą powikłania żółciowe. Częstość występowania powikłań żółciowych, zgodnie z opublikowanymi danymi, waha się od 6 do 35%; mogą one prowadzić do utraty przeszczepionego narządu lub nawet do zgonu chorego.

Każde kompleksowe badanie oparte o materiał kliniczny jest tutaj niezwykle ważne, może bowiem wpływać na wybór techniki operacyjnej podczas ortotopowego przeszczepiania wątroby.

Lek. Agnieszka Józwik podjęła trud szczegółowej analizy wystąpienia powikłań żółciowych u chorych po przeszczepieniu wątroby w zależności od techniki rekonstrukcji dróg żółciowych. Uzyskane wyniki przeprowadzonych badań zbilansowała w formie rozprawy doktorskiej.

Rozprawa zatytułowana „*Wpływ techniki rekonstrukcji dróg żółciowych u biorcy wątroby na częstość występowania powikłań żółciowych* „ redakcyjnie została opracowana w sposób klasyczny z zachowaniem poszczególnych rozdziałów. Są to: część wstępna, założenia i cel badań, materia i metody, wyniki, dyskusja i wnioski. Całość uzupełniają Ryciny w liczbie 25 i 9 tabel. Redagując rozprawę, Doktorantka wykorzystwała 51 pozycji piśmiennictwa pochodzącego głównie z ostatnich lat. Do opracowania załączona jest opinia Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, z której wynika, że przedstawione badania nie stanowią eksperymentu medycznego w rozumieniu Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. i w tym przypadku stanowisko Komisji Bioetycznej nie jest wymagane.

Wstęp, to zwarcie i przejrzyste napisany fragment, w którym Autorka zawarła szereg informacji na temat programu przeszczepiania wątroby w ujęciu historycznym i aktualnym oraz usystematyzowane dane dotyczące powikłań żółciowych. Czynniki ryzyka sprzyjające rozwojowi powikłań żółciowych stanowią, co ważne, odrębny fragment części wstępnej rozprawy. Ta część rozprawy wydaje się być kluczowa, jako że w dysertacji, Doktorantka analizuje częstość powikłań w zależności od zastosowanej techniki rekonstrukcji dróg żółciowych. Świetnie napisana część rozprawy uzasadniająca cel i założenia badawcze rozprawy.

Celem szczegółowym przeprowadzonych badań była ocena powikłań żółciowych w zależności od techniki rekonstrukcji dróg żółciowych. Miały one charakter oceny retrospektywnej uwzględniającej przeszczepienia wątroby wykonane w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus w Warszawie od czerwca 2000 r. do końca grudnia 2018 r.

Do badania włączono 649 pacjentów, u których wykonano przeszczepienie wątroby wykorzystując cały narząd pochodzący od zmarłego dawcy. Doktorantka szczegółowo opisuje technikę zespolenia dróg żółciowych dawce i biorcy z analizą ewentualnego drenażu dróg żółciowych.

Decyzja o wariacie zespolenia, zastosowaniu drenażu dróg żółciowych i jego rodzaju była każdorazowo podejmowana indywidualnie przez operatora w trakcie transplantacji, zgodnie z dostępną mu wiedzą, znajomością czynników ryzyka wystąpienia powikłań w konkretnym przypadku i zawsze mając na celu dobro pacjenta.

Najczęściej, bowiem u 392 osób zastosowano drenaż zewnętrzny dróg żółciowych, u kolejnych 213 biorców nie stosowano żadnego drenażu. U 30 pacjentów zastosowano drenaż wewnętrzny, u 14 chorych wykonano zespolenie dróg żółciowych do pętli jelita cienkiego na pętli Roux-en-Y.

Uzyskane wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu STATISTICA 13.3 (StatSoft Polska, Kraków, Polska). Rozkład normalności zmiennych badano za pomocą testu Shapiro-33 Wilka. Do porównania grup użyto testu Chi-kwadrat, U-Manna-Whitneya lub ANOVA. Analizę przeżycia przeprowadzono za pomocą estymatora Kapłana-Meiera. Wartości $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotne.

W badaniach własnych uwzględniono następujące dane dotyczące biorcy narządu: wiek, płeć, jego BMI, punktację w skalach Child-Pugh, MELD oraz MELD-Na, pilność przeszczepienia, główne wskazanie do transplantacji oraz - czy było to pierwsze, czy kolejne przeszczepienie. Analizowano również śródoperacyjną utratę krwi w trakcie transplantacji oraz liczbę jednostek koncentratu krwinek czerwonych przetoczonych śródoperacyjnie. Doktorantka uwzględniła także długość czasu zimnego oraz drugiego ciepłego niedokrwienia. Kolejnymi badanymi danymi były czynniki zależne od dawcy: jego płeć, wiek oraz BMI, a także wystąpienie nagłego zatrzymania krążenia przed donacją.

W analizowanej grupie chorych, powikłania żółciowe wystąpiły u 167 biorców (25,7%). Wśród powikłań żółciowych, najczęstsza była przetoka ujawniona u blisko 16% biorców; kolejna - zapalenie dróg żółciowych - 67 chorych (10,3%) i rzadsze - zwężenie w zespoleniu - 16 przypadków

(2.47%), martwica dróg żółciowych – 8 osób (1.2%), hemobilia – 3 (0.5%), ropnie żółciopochodne - 3 (0.5%), kamica dróg żółciowych - 2 (0.3%), zwężenie poza zespoleniem – 1 (0.2%).

Doktorantka analizowała częstość powikłań żółciowych w ciągu 18 lat funkcjonowania Ośrodka i wykazała, że w kolejnych latach liczba oraz rodzaj powikłań żółciowych są podobne.

Potwierdziła także, że jedynie rodzaj zastosowanego drenażu dróg żółciowych okazał się czynnikiem wpływającym na częstość występowania powikłań żółciowych. Wśród pacjentów z powikłaniami najczęściej stosowany był drenaż zewnętrzny, należy jednak uwzględnić, że była to jednocześnie najbardziej liczna grupa chorych.

Statystycznie znamienne była liczba dni hospitalizacji chorych z powikłaniami żółciowymi (36 dni) w porównaniu do pacjentów bez powikłań (27 dni).

Czas przeżycia narządu i czas przeżycia biorcy nie wykazywały określonego trendu pomimo okresowej zmienności. Należy podkreślić, że odległe przeżycie narządu przeszczepionego oraz przeżycie biorcy wątroby nie było gorsze w grupie, w której występowały opisywane powikłania.

W praktyce medycznej ważne było kolejne spostrzeżenie, że powikłania najczęściej występowały u chorych z choledochojunostomią (50% biorców), najrzadziej w grupie bez drenażu dróg żółciowych (16.9%). U chorych z drenażem wewnętrznym powikłania wystąpiły w 23.33% przypadków, a z drenażem zewnętrznym w 29.85%. Różnica ta okazała się istotna statystycznie.

To ważne i aktualne opracowanie badań własnych zostało przedstawione czytelnie i poparte bardzo dobrą stroną graficzną. Cennym uzupełnieniem jest wykorzystanie najnowszej literatury medycznej z tego zakresu.

Dyskusja, *nota bene* to krytyczna analiza przeprowadzonych badań własnych z uwzględnieniem faktu zmienności stosowanej techniki operacyjnej, etapów przeprowadzenia samego zabiegu, danych klinicznych dotyczących zarówno biorcy jak i dawcy narządu i innych elementów medycznych wpływających na skuteczne leczenie przeszczepowe.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań są opisowe i ten fakt dodatkowo podkreśla dojrzałość badawczą Doktorantki. Zbilansowanie wyników analiz dotyczących powikłań żółciowych jest bowiem trudne głównie z uwagi na długi przedział czasowy w którym prowadzono obserwacje oraz wprowadzane zmiany w zakresie techniki operacyjnej.

Nie mam uwag krytycznych co do przeprowadzonych badań, ich opisu oraz krytycznej analizy porównawczej z osiągnięciami innych autorów zawartych w rozprawie doktorskiej lek. Agnieszki Jóźwik. Uważam natomiast, że zarówno wybór problemu badawczego, konsekwentne zebranie danych klinicznych, ich staranna analiza świadczą o znakomitym przygotowaniu Doktorantki do podejmowania trudnych zagadnień towarzyszących, między innymi, klinice przeszczepiania wątroby.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)).

Wniosek końcowy.

Przedstawiona powyżej opinia upoważnia mnie do przedłożenia Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosku o dopuszczenie lek. Agnieszki Jóźwik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Kraków 15.10.2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Anna Boron – Kaczmarcka

Prof. dr. hab. Anna Boron-Kaczmarcka
lekarz medycyny
choroby zakaźne i wewnętrzne
7568719