



Akceptuję
H. O.

Szczecin, dn. 20.07.2023

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Sieńko
Instytut Nauk o Kulturze Fizycznej
Uniwersytet Szczeciński

**Ocena rozpraw doktorskiej lek. Agaty Ostaszewskiej zatytułowanej:
„Zakażenie miejsca operowanego u chorych po przeszczepieniu nerki”**

00Promotor : dr hab. n. med. Michał Wszola

Do recenzji otrzymałem rozprawę, która powstała w oparciu o Regulamin Przewodów Doktorskich Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zgodzie z §4 pkt. 2.2. Zgodnie z przyjętymi zasadami rozprawa stanowi spójny tematycznie zbiór dwóch artykułów- pierwszego opublikowanego w czasopiśmie naukowym Transplantation Proceeding z Impact Factor wynoszącym 0.78 oraz 40 punktami MNiE, oraz drugiego, opublikowanego w BMC Infectious Disease, z Impact Factor wynoszącym 3.669 oraz 100 punktami MEiN. Praca doktorska powstała w oparciu o kontynuację obserwacji, którą doktorantka rozpoczęła w 2010, a której pierwsze rezultaty opublikowano w publikacji: „Surgical site infections after kidney transplantation- where do we stand now?” Sumaryczny IF prac włączonych do cyklu wynosi 4,449 i odpowiednio 140 punktów MEiN. Doktorantka w obu publikacjach jest pierwszą autorką. Artykuły zostały omówione w rozprawie autorskiej liczącej 50 stron i 11 rozdziałów. Autorka porusza istotny problem jakim są zakażenia miejsca operowanego chorych po przeszczepieniu nerki. ZMO zaliczane jest do wczesnych powikłań tej procedury chirurgicznej.



Biorąc pod uwagę wzrost oporności drobnoustrojów na dostępne leczenie, kwalifikację biorców z BMI przekraczającym 30, coraz częstsze występowanie cukrzycy oraz wpływu tych czynników na pooperacyjną infekcję rany a co za tym idzie ryzyko dysfunkcji przeszczepu i ryzyko zgonu biorcy, podjęcie badań przez Doktorantkę jest w pełni uzasadnione. Badania uzyskały pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (KB/2013).

Tytuł rozprawy odpowiada jej zawartości.

Streszczenie przedstawione w rozprawie na 2 stronach, zarówno w języku polskim jak i angielskim, pozwala zapoznać się z istotą pracy.

We **wstępie** Autorka zwięźle przedstawia dane statystyczne związane z występowaniem infekcji u biorców przeszczepu nerki oraz prezentuje dokumenty i protokoły Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz Amerykańskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (CDC), które pozwoliły wprowadzić jednolite kryteria rozpoznawania zakażeń. W dalszej części wstępu opisano podział zakażeń miejsca operowanego i kryteria ich rozpoznania oraz indeksy ryzyka ich wystąpienia. W rozdziale tym Doktorantka porusza kwestie nieuzasadnionej, przedłużonej antybiotykoterapii i jej konsekwencji dla funkcji przeszczepu i związanego z tym losu biorcy.

Założenia i cele pracy obejmują ocenę wpływu zmniejszenia okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej na występowanie zakażenia miejsca operowanego u chorych po operacji przeszczepienia nerki.

Cykl artykułów

Tematy omówione w publikacjach uzupełniają się i są spójnym ciągiem realizującym założenia i cele postawione przez Doktorantkę.

Pierwszy artykuł analizuje reperacje we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki jako silny czynnik ryzyka wystąpienia zakażenia miejsca operowanego. Retrospektywnemu badaniu poddano grupę 236 pacjentów po przeszczepieniu nerki pochodzącej od dawcy zmarłego. Zakażenia miejsca operowanego zaobserwowano u 5,6% (12/214) pacjentów. U siedmiu pacjentów zdiagnozowano powierzchowne ZMO (7/12; 58,3%), u 2 głębokie ZMO (2/12; 16,6%) i u 4 ZMO narządowe (4/12; 33,3%). Łącznie u 17 pacjentów wykonano 19 reoperacji. U 8 spośród 12 chorych, u których rozpoznano ZMO, wykonano reoperację (66,7%). U 202 pacjentów bez ZMO wykonano jedynie 9 reoperacji (4,5%). Na podstawie analizy autorzy wysunęli wniosek, że wczesna reoperacja po Ktx jest silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ZMO. Istnieje prawdopodobieństwo, że więcej niż 4 czynniki ryzyka ZMO i reoperacja we wczesnym okresie po przeszczepieniu mogą wymagać innego, bardziej agresywnego postępowania, gdyż standardowa antybiotykowa profilaktyka okołoperacyjna w tych przypadkach jest niewystarczająca. Jako czynniki ryzyka wymieniono: czas zimnego niedokrwienia > 22 godziny, okres dializy > 30 miesięcy, wiek biorcy > 45 lat, wskaźnik BMI biorcy > 27, stosowanie terapii indukcyjnej przed przeszczepieniem, rozpoznana cukrzyca przed przeszczepieniem i ≥ 1 ponowna operacja w trakcie hospitalizacji.

W kolejnym artykule omówiono doświadczenia ośrodka w redukcji dawki okołoperacyjnej profilaktyki antybiotykowej i zakażeniach miejsca operowanego u biorców przeszczepu nerki. Przeprowadzono retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne w grupie 254 biorców przeszczepu nerki pochodzącej od zmarłego dawcy. Uczestników badania obserwowano przez co najmniej rok po przeszczepieniu lub do śmierci lub utraty przeszczepu. Pacjenci poddawani przeszczepieniu nerki otrzymali standardową okołoperacyjną profilaktykę antybiotykową, przyjętą w ośrodku. Każdemu biorcy podano 2,0 g cefalosporyny pierwszej generacji (cefazolinę) w pojedynczej dawce w infuzji dożylniej na 30 minut przed pierwszym nacięciem skóry. Dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie sulfametoksazol z trimetoprimem (480 mg na dobę począwszy od 4. dnia po operacji) w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis*. Zakażenia miejsca operowanego potwierdzone klinicznie i laboratoryjnie zaobserwowano u 10 pacjentów (10/254, 3,9%).

U sześciu pacjentów zdiagnozowano zakażenie powierzchowne (6/10, 60%), u dwóch głębokie (2/10, 20%) i u dwóch zakażenie narządu/przestrzeni (2/10, 20%). Zaobserwowano, że zakażenia miejsca operowanego występowały głównie u pacjentów z powikłaniami, które często wymagały ponownej operacji ($P = 0,002$). U czterech chorych rozpoznano pierwotne zakażenie miejsca operowanego, u trzech powikłania ze strony układu moczowego, u dwóch chorych doszło do przeniesienia patogenu wraz z przeszczepionym narządem, a u jednego powikłanie jatrogenne (perforacja jelita grubego podczas wstępnego nacięcia skóry). W konkluzji autorzy stwierdzili, że reoperacja jest silnym czynnikiem ryzyka zakażenia miejsca operowanego. Krwiak w okolicy operowanej również koreluje z częstszym występowaniem tego powikłania. Ponadto badanie wykazało, że jednodawkowa profilaktyka antybiotykowa w okresie okołoperacyjnym oparta na podaniu cefazoliny jest metodą bezpieczną i skuteczną, co wyraża się w stosunkowo niskim odsetku występowania ZMO (3,9%).

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawia **Metodologię** rozprawy. Badania przeprowadzono w jednym z najlepszych ośrodków transplantacyjnych w kraju - w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Szpitala Uniwersyteckiego Dzieciątka Jezus przy ul. Nowogrodzkiej 59. W tej części rozprawy zaprezentowano charakterystykę grupy badanej, jej liczebność i schematy podaży ustalonej antybiotykoterapii okołoperacyjnej. Przedstawiono tu również kluczowy element różniący oba badania - podejście do profilaktyki antybiotykowej w okresie okołoperacyjnym. W pierwszym badaniu pacjenci otrzymywali dożylny wlew - Ceftriaksonu (cefalosporyny III generacji) w dawce 1,0g lub 2,0 jeśli diureza dobową była większa niż 1000 ml, 30 min przed nacięciem skóry. W badaniu drugim biorca otrzymywał w identycznym schemacie 2,0 g cefalosporyny I generacji. W obu przypadkach lek był podawany jednorazowo. Z rozdziału tego możemy nie również dowiedzieć o narzędziach analizy statystycznej użytych w obu projektach naukowych.

W kolejnej części zatytułowanej **Podsumowanie i wnioski** Doktorantka prezentuje i omawia wyniki obu badań dotyczących ZMO. Ponowna reoperacja we wczesnym okresie po transplantacji nerki wydaje się najistotniejszym czynnikiem ryzyka. W rozdziale tym Autorka odnosi się do ewolucji schematów farmakoterapii w oparciu o rezultaty badań. Pierwszym etapem badania było skrócenie czasu antybiotykoterapii do pojedynczej około operacyjnej dawki. Następnie zmieniono generację używanych cyklosporyn z III na I zawężając spektrum ich działania. W rozprawie wykazano spadek częstości infekcji pod postacią ZMO przy zbliżonych czynnikach klinicznych.

Rozdział zawierający **Literaturę** liczy 4 strony i zawiera 33 numerowane pozycje piśmiennictwa, z tego 8 z ostatnich 5 lat. Rozdział ten niewątpliwie wymaga dopracowania i ujednoczenia wg określonego schematu edytorskiego.

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona do oceny rozprawa w formie cyklu publikacji jest wartościowym, oryginalnym opracowaniem dotyczącym ponadroczej obserwacji biorców przeszczepu nerki. Recenzent miał ułatwione zadanie z racji faktu, iż cykl opublikowanych prac został oceniony przez niekwestionowane autorytety naukowe w procesie zatwierdzenia artykułów do druku. Obszerne badanie, przeprowadzone w wiodącym ośrodku transplantacyjnym, którego zwieńczeniem jest niniejsza rozprawa pokazało solidny warsztat naukowy zbudowany w oparciu o wieloletnie doświadczenie Doktorantki. Wyniki, których zwieńczeniem jest niniejsza rozprawa mają niezwykle ważne znaczenie kliniczne w dobie rosnącej w zatrważającym tempie lekooporności patogenów. Zostały one wykorzystane do optymalizacji systemu zapobiegania i zwalczania zakażeń miejsca operowanego. Przeprowadzone badania stanowiły uzupełnienie analiz dotychczas stosowanych procedur w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.



Rozprawa doktorska 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.), dlatego wnioskuję o dopuszczenie lek. Agatę Ostaszewską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

7719133
Prof. dr hab. Jerzy Sięko
Specjalista Chirurgii
Ogólnej i Onkologicznej
Transplantolog
Szczecin, kom. 601 733 907