

Szczecin dn. 05.09.2016r.

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Małgorzaty Tomaszewskiej Kowalskiej pt.:

**CZĘSTOŚĆ I CHARAKTER ZAKAŻEŃ MIEJSCA OPEROWANEGO  
WYWOŁANYCH PRZEZ PAŁECZKI GRAM (-)  
Z RODZINY ENTEROBACTERIACEAE  
I ZIARNIAKI GRAM (+) Z RODZAJU STAPHYLOCOCCUS  
U CHORYCH OPEROWANYCH W WYBRANYCH ODDZIAŁACH  
ZABIEGOWYCH**

Zakażenia miejsca operowanego (ZMO) należą do jednej z najczęściej występujących postaci klinicznych zakażeń szpitalnych. Są przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności chorych, wydłużonego czasu hospitalizacji, zwiększenia kosztów leczenia, odszkodowań, ale przede wszystkim niekorzystnych skutków społecznych jak utrata pracy, w tym, mających ogromne znaczenie, następstw osobistych: bólu i cierpienia chorych i ich rodzin.

ZMO – należy do grupy zakażeń szpitalnych – jest zakażeniem pojawiającym się w ciągu 30 dni od operacji w przypadku gdy nie były użyte materiały sztuczne/protezy, oraz do 1 roku w przypadku ich użycia. Rozpoznanie opiera się o kryterium objawów klinicznych, izolacji drobnoustroju i czasu pojawienia się objawów.

Liczba zgłoszonych zakażeń miejsca operowanego w Europie wynosi 450,000 – 600,000, co oznacza, że częstość zakażeń miejsca operowanego dotyczy około 3% wszystkich procedur chirurgicznych oraz 20% chorych operowanych w trybie pilnym z powodu ostrych chorób jamy brzusznej (ich dużo mniejszy odsetek może wskazywać na niedostatki systemu rejestracji zakażeń, a nawet próby celowego ukrywania ich występowania). Powoduje wydłużenie czasu hospitalizacji średnio o 9,8 dnia, przy wzroście kosztów leczenia jednego pacjenta o 1862 – 4047 Euro.

Współczesna chirurgia charakteryzuje się wzrastającą liczbą ciężkich zakażeń z powodu wielu czynników, z których najważniejsze wydają się być:

1. Wykonywanie coraz bardziej złożonych operacji u osób w starszym wieku, obciążonych wieloma chorobami towarzyszącymi.

2. Rozwój transplantologii, nieuchronnie związanej ze stosowaniem immunosupresji.

3. Operowanie chorych z obniżoną odpornością.

4. Stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum co powoduje narastanie oporności.

5. Wprowadzenie do leczenia chirurgicznego biomateriałów (różnego rodzaju implanty: siatki, protezy itd.), jak i obserwowany od początku lat 90 gwałtowny rozwój technik wideoskopowych - otworzyło wprawdzie nowe możliwości leczenia, które wspólnie spełniły wiele oczekiwań pacjentów i lekarzy, nie stając się wszakże ostatecznym, doskonałym rozwiązaniem problemu powikłań pooperacyjnych w tym zakażeń.

Zakażenie miejsca operowanego (ZMO) pomimo, że jest to komplikacja potencjalnie możliwa do uniknięcia, w oddziałach zabiegowych stanowi najczęstszą liczbę powikłań pooperacyjnych. Wzrastająca liczba ciężkich zakażeń, ich skutki zdrowotne dla pacjentów oraz koszty leczenia powikłań, niejako wymuszają konieczność prowadzenia na całym świecie badań analizujących przyczyny zakażenia, dotyczących rodzaju bakterii, źródeł zakażenia, czynników ryzyka zakażenia oraz poszukiwania metod które pozwoliłyby na zmniejszenie liczby zakażeń.

Mając na uwadze powyższe należy stwierdzić, że przedłożona mi do oceny praca doktorska Małgorzaty Tomaszewskiej Kowalskiej pt.: ***Częstość i charakter zakażeń miejsca operowanego wywołanych przez pałeczki gram (-) z rodziny Enterobacteriaceae i ziarniaki gram (+) z rodzaju Staphylococcus u chorych operowanych w wybranych oddziałach zabiegowych*** jest szczególnie wartościowa.

Zagadnienia badawcze tej pracy dotyczące czynników etiologicznych ZMO, ich zależności od trybu przyjęcia chorych do oddziału, stopnia czystości pola operacyjnego, formy zakażenia oraz zmian w poziomie stężeń markerów stanu zapalnego zostały wybrane i sformułowane w sposób wyjątkowo trafny.

Praca Małgorzaty Tomaszewskiej Kowalskiej ma typowy układ pracy naukowej. Składa się z 9 rozdziałów uzupełnionych streszczeniem w języku angielskim oraz spisem tabel i rycin, zawartych na 121 stronach druku.

Praca napisana jest starannie, poprawnym językiem polskim, edytorsko bez zastrzeżeń. Autorka nie ustrzegła się nielicznych błędów literowych z których istotne to: *Stapylococcus* w tytule pracy i później wielokrotnie powielany, powtarzany błąd literowy w nazwie rodziny *Enterobacteriaceae* czy błędnie pisane nazwiska autorów, których autorka cytuje.

Piśmiennictwo liczy 99 pozycji ułożonych według kolejności cytowania, a jego dobór z uwzględnieniem doniesień z ostatnich lat, świadczy o dobrej znajomości tematu. Kolejność rozdziałów w sposób przejrzysty przedstawia cel, materiał, sposób przeprowadzenia badań i ich wyniki.

W części wstępnej autorka przedstawia bardzo krótki zarys historii walki z zakażeniami. W mojej ocenie należałoby dodatkowo wspomnieć o Robercie Kochu i Paulu Ehrlichu, których dokonania były krokami milowymi w rozwoju wiedzy o bakteriach i w obu przypadkach zostały uhonorowane Nagrodą Nobla.

W dalszym ciągu autorka przedstawia w sposób przystępny definicje, klasyfikacje i podział ZMO.

Powstanie ZMO zależy od wielu czynników, których znajomość pozwala na wdrożenie celowych działań profilaktycznych. Wprowadzenie do dokumentacji medycznej pacjenta oceny ryzyka zakażenia przy przyjęciu go do szpitala jest wymogiem wynikającym z obowiązujących aktów prawnych. Omawiając prawne aspekty nadzoru nad zakażeniami autorka niechronologicznie, pomyłkowo podaje, że pierwsza ustawa o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi powstała w 2011 r., a jej nowelizacja w roku 2008.

Gwoli ścisłości należy wyjaśnić, że ustawa datowana jest na dzień 5 grudnia 2008 r., a 13 lipca 2012 r. uchwalono ustawę o zmianie ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej (Dz. U. poz. 892). Wprowadzone w jej wyniku modyfikacje przepisów wskazanych ustaw weszły w życie z dniem 3 września 2012 roku. Kolejna modyfikacja miała miejsce w roku 2016 i związana była z odbywającymi się w Polsce Światowymi Dniami Młodości.

Oczywiście pomyłka ta nie zmienia wartości rozdziału, w którym omówione zostały dodatkowo, często niedoceniane, rola i zadania Zespołów Kontroli Zakażeń Szpitalnych.

Współczesny chirurg musi znać czynniki ryzyka rozwoju, zakażenia, musi umieć przewidzieć rozwój zakażenia i skutecznie jemu zapobiegać i leczyć oraz znać zasady postępowania aseptycznego, antyseptycznego oraz zasady właściwej profilaktyki antybiotykowej i antybiotykoterapii.

Omawiając profilaktykę zakażeń miejsca operowanego autorka przedstawiła główne czynniki modyfikowalne określające pole operacyjne: te, które wpisują się w codzienną rutynę chirurgiczną. Znajomość ich występowania w kategorii indywidualnego pacjenta w znaczący sposób wpływa na redukcję przypadków zakażeń.

Zagadnienia związane z klasyfikacją i podziałem bakterii zostały przedstawione w rozdziale II.

Badania wykazują, że większa część ZMO jest wywołana drobnoustrojami stanowiącymi florę pacjenta – zakażenia endogenne. W operacjach na jamie brzusznej z otwarciem przewodu pokarmowego są to najczęściej drobnoustroje flory jelitowej przyporządkowane danemu odcinkowi przewodu pokarmowego. Większość tych drobnoustrojów cechuje wysoka oporność na antybiotyki a często jest to oporność na wiele antybiotyków.

Drugim źródłem zakażeń endogennych jest flora bakteryjna zasiedlająca skórę pacjentów jak i flora bakteryjna skóry członków zespołu operacyjnego co stanowi przyczynę zakażeń chirurgicznych w ponad 50% przypadków. Są to najczęściej gronkowce koagulazo-ujemne (CNS) w tym *Staphylococcus epidermidis*. Ważną cechą tych drobnoustrojów jest wysoki odsetek izolatów metycylinoopornych (MRCNS) co skutkuje opornością na antybiotyki beta-laktamowe – w tym penicyliny, cefalosporyny, monobaktamy czy karbapenemy. Znajomość cech tych drobnoustrojów ma w sposób oczywisty istotne znaczenie podczas ustalania profilaktyki okołoperacyjnej jak i terapii empirycznej podczas zakażenia.

Zrozumienie poruszanych zagadnień wymaga pewnego przygotowania ze strony czytelnika ale doktorantka doskonale sobie z nim poradziła. Swoboda z

jaką doktorantka porusza się wśród omawianych zagadnień świadczy o doskonałym zrozumieniu tematu i świetnie uzasadnia wybór celów pracy badawczej, logicznie wynikających z omawianych przesłanek.

Za cel pracy autorka postawiła ocenę częstości i charakteru zakażeń miejsca operowanego wywołanych przez pałeczki Gram(-) z rodziny Enterobacteriaceae i ziarniaki Gram (+) Staphylococcus u chorych leczonych w wybranych oddziałach zabiegowych WSS im. M. Kopernika w Łodzi.

Realizacja celu wymagała odpowiedzi na postawione przez doktorantkę pytania badawcze:

1. Czy czynnik etiologiczny ZMO zależny jest od profilu oddziału
2. Czy poziom markerów stanu zapalnego może wskazywać na czynnik etiologiczny ZMO
3. Czy czynnik etiologiczny ZMO zależny jest od trybu przyjęcia do szpitala, czystości pola operacyjnego i formy zakażenia.

Chcąc przedstawić korelację badanych zależności, do analizy statystycznej autorka użyła testu chi – kwadrat z poziomem istotności  $p < 0,05$ .

Mogę stwierdzić, że zagadnienia badawcze tej pracy zostały dobrze wybrane i sformułowane, a wybór tematu i sposób przeprowadzenia badania uważam za wyjątkowo trafny.

Materiał badawczy stanowiło 195 chorych leczonych w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Łodzi w latach 2012 – 2014 w czterech oddziałach zabiegowych: Oddziale Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Onkologicznej, Oddziale Chirurgii Urazowo Ortopedycznej, Oddziale Neurochirurgii i Nowotworów Układu Nerwowego oraz Oddziale Chirurgii Endokrynologicznej.

Najobszerniejszą część pracy zajmuje rozdział poświęcony wynikom badań przeprowadzonych na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej leczonych chorych. Wyniki badań doktorantka przedstawiła w sposób zrozumiały i jednoznaczny.

Autorka wykazała, że:

1. W badanej grupie 195 chorych ZMO wywołane było przez pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae wystąpiły w 43,08% (grupa I), a przez ziarenkowce z rodziny Staphylococcus w 26,67% (grupa II). Grupę III stanowiło 4 chorych - 2,05% przypadków ZMO wywołanych przez florę mieszaną obu wymienionych czynników etiologicznych, a 55 chorych -

28,21% zakażeń było spowodowane innymi niż powyższe czynnikami etiologicznymi (grupa IV).

Wielkości te skorelowane ze specyfiką oddziału wykazały statystycznie istotny związek między czynnikiem etiologicznym ZMO a profilem zabiegów wykonywanych w poszczególnych oddziałach.

Ponieważ często rodzaj zakażenia szpitalnego zależy od tego, jaki oddział szpitala zajmuje się pacjentem i jakie zabiegi były wykonywane – jest to niezwykle cenna informacja, dająca możliwość zastosowania empirycznej antybiotykoterapii z większym prawdopodobieństwem jej skuteczności.

2. Analizując dane dotyczące czynników etiologicznych ZMO w zależności od trybu przyjęcia do szpitala autorka stwierdziła, że na 143 (73,3%) przyjętych do szpitala w trybie nagłym głównym czynnikiem etiologicznym ZMO były pałeczki Enterobacteriaceae (53,15% badanej grupy). Drugim co do częstości czynnikiem etiologicznym były inne drobnoustroje (z wyłączeniem Enterobacteriaceae i Staphylococcus) – 30,07%, następnie zakażenia wywołane przez Staphylococcus (15,38%).

U 52 chorych przyjętych do szpitala w trybie planowym najliczniejszą grupę stanowili chorzy, u których czynnikiem etiologicznym ZMO były gronkowce Staphylococcus (57,69% badanej grupy). Spośród tych chorych, drugim co do częstości czynnikiem etiologicznym były inne drobnoustroje (z wyłączeniem Enterobacteriaceae i Staphylococcus) – (23,08%), następnie zakażenia wywołane przez Enterobacteriaceae (15,38%).

Wielkości te wykazały statystycznie istotny związek między czynnikiem etiologicznym ZMO a trybem przyjęcia do szpitala.

3. Z przeprowadzonej przez autorkę analizy porównawczej dotyczącej czystości pola operacyjnego wynika, że w przypadkach ZMO, którego czynnikiem etiologicznym były pałeczki Enterobacteriaceae zabieg najczęściej wykonywany był w polu operacyjnym czysto skażonym oraz skażonym (93,39%).

W przypadkach ZMO, którego czynnikiem etiologicznym były ziarniaki Staphylococcus zabieg najczęściej wykonywany był w polu

operacyjnym czystym – 69,23%, następnie brudnym – 17,31% oraz czysto skażonym – 13,46%.

Także w tym przypadku wykazano statystycznie istotny związek między czynnikiem etiologicznym ZMO a czystością mikrobiologiczną pola operowanego.

4. Autorka analizie poddała wartości leukocytozy stwierdzone w czasie zarejestrowania ZMO w zależności od czynnika etiologicznego. Dla celów analizy chorzy zostali podzieleni na trzy grupy: liczba leukocytów w normie, liczba leukocytów 11,3 – 20000 tys/mm<sup>3</sup> oraz powyżej 20000 tys/mm<sup>3</sup>.

Badania wykazały, że w każdej z tych podgrup, niezależnie od poziomu leukocytozy, najczęstszym czynnikiem etiologicznym ZMO były pałeczki Enterobacteriaceae, a związek między czynnikiem etiologicznym ZMO i poziomem leukocytozy jest statystycznie istotny.

5. W podobny sposób przeprowadzono analizę stężenia białka C-reaktywnego. Dla celów analizy chorzy zostali podzieleni na trzy podgrupy: stężenie białka C-reaktywnego w normie lub poniżej 40 mg/l, stężenie białka C-reaktywnego 40 – 200 mg/l oraz powyżej 200 mg/l.

Stwierdzono, że obserwowane różnice w rozkładzie stężeń CRP nie są statystycznie istotne i nie zależą od czynnika etiologicznego wywołującego ZMO. Są to także informacje, zwiększające prawdopodobieństwo zastosowania skutecznej antybiotykoterapii.

Powyższe doktorantka przedstawiła w formie sześciu końcowych wniosków, które w pełni odpowiadają na przedstawione w założeniach i celu pracy pytania badawcze.

Analiza materiału badawczego została przeprowadzona bardzo dokładnie, a wyniki badań przedstawione w formie 21 tabel i 4 rycin. Przedstawienie wyników i ich omówienie zawarto na 52 stronach druku.

Ogólne wrażenie jakie odniosłem po lekturze pracy jest bardzo dobre. Autorka wyraźnie podkreśla, że konsekwencją rozwoju medycyny, w tym ogromnego postępu w stosowaniu procedur zabiegowych stały się zakażenia szpitalne, często niedoceniane, a przecież będące jednym z najczęściej

spotykanych problemów w oddziałach chirurgicznych, mające bezpośrednie przełożenie na praktykę czyli wyniki leczenia.

Odpowiedzi na postawione przez doktorantkę pytania badawcze mają cenną wartość praktyczną - dają możliwość zastosowania empirycznej antybiotykoterapii z możliwie największym prawdopodobieństwem jej skuteczności. Z pewnością uzyskane informacje są doskonałym przyczynkiem do dalszej dyskusji w gronie specjalistów z dziedzin zabiegowych i mikrobiologii do wprowadzania pewnych standardów postępowania, być może nieco odmiennych w różnych szpitalach.

Zauważone niedoskonałości pracy, przede wszystkim redakcyjne, pozwoliłem sobie już wymienić.

Te drobne uwagi mają stanowić jedynie dowód na rzetelność recenzji, ale waga ich jest niewielka w stosunku do wysokiego poziomu całości rozprawy, nie umniejszają wartości pracy, która jest wnikliwym, dojrzałym opracowaniem tematu.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny praca stanowi oryginalny i samodzielny dorobek naukowy doktorantki i spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Oceniam ją bardzo wysoko i z prawdziwą przyjemnością proszę Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr. Małgorzaty Tomaszewskiej Kowalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Marek Kamiński prof. nadzw. PUM  
specjalista chirurgii  
ogólnej, onkologicznej  
i transplantologii klinicznej  
4360022