

OCENA
rozprawy naukowej na stopień doktora nauk medycznych
lek. Dariusza Grzeleckiego

pt.: " Ocena przydatności kalprotektyny w wykrywaniu i monitorowaniu leczenia infekcji okołoprotezowych stawów kolanowych"

Aloplastyka dużych stawów jest metodą leczenia operacyjnego pozwalającą na uwolnienie chorych od uciążliwych bólów, poprawę ruchomości i codziennej aktywności. Endoprotezoplastyka uważana jest za metodę skuteczną z niskim odsetkiem powikłań. Niestety u niektórych chorych może dojść do powikłań w okresie śródoperacyjnym, wczesnym pooperacyjnym lub w odległym czasie od implantacji wszczepu. Jednym z powikłań aloplastyki jest głębokie zakażenie endoprotezy. Infekcja głęboka może wystąpić bezpośrednio po operacji, mając związek z przeprowadzonym zabiegiem. Późne zakażenie implantu pojawia się wskutek osadzenia się na nim patogenów, które dostają się do stawu drogą krwiopochodną z odległego ogniska zapalnego. Infekcja głęboka jest zatem powikłaniem zagrażającym każdemu choremu od chwili wszczęcia endoprotezy.

Mimo postępów w profilaktyce zakażeń poprzez: odpowiednią kwalifikację chorych, antybiotykoterapię okołoperacyjną, aseptykę i antyseptykę infekcja głęboka jest zagrożeniem dla każdego chorego niezależnie od ośrodka, w którym przeprowadzono zabieg.

Leczenie głębokiego zakażenia endoprotezy dużego stawu jest jednym z najtrudniejszych problemów współczesnej ortopedii. Jest ono czasochłonne, często wieloetapowe, zagrożone nawrotem objawów infekcji i kosztochłonne. Skuteczne wyleczenie zakażenia jest możliwe dzięki celowanej i długoterminowej antybiotykoterapii. Niestety wielokrotnie okazuje się, że wyhodowanie patogenu z tkanek otaczających zakażony staw nie jest możliwe. Jednym z czynników wpływających na możliwości profilaktyki wczesnych infekcji jak i wybór czasu leczenia w dwuetapowej aloplastyce rewizyjnej z powodu infekcji okołoprotezowej jest stosowanie markerów procesu zapalnego charakteryzujących się odpowiednią czułością i specyficznością.

W naszym kraju liczba doniesień omawiających diagnostykę i monitorowanie leczenia infekcji okołoprotezowych stawów kolanowych jest niewielka. Dlatego uważam, że temat rozprawy doktorskiej lek. Dariusza Grzeleckiego jest ważny klinicznie. Istotny jest również fakt, że Autor opracowując swoje wyniki starał się uzyskać konkretne cele praktyczne.

Przedstawiona do ceny praca doktorska ma typowy układ i liczy wraz z piśmiennictwem, rycinami i tabelami 129 stron. Zawiera ona 35 czytelnych rycin oraz 17 tabel.

We wstępie opracowanym na 47 stronach Autor przedstawił: definicję, etiopatogenezę, epidemiologię objawy kliniczne, diagnostykę sposoby leczenia nefarmakologicznego, farmakologicznego oraz operacyjnego choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych. Następnie Doktorant omówił dokładnie problemy związane z całkowitą endoprotezoplastyką stawu kolanowego, które zostały przedstawione w kolejnych częściach wstępu i składały się na nie: epidemiologia endoprotezoplastyk, wskazania i przeciwwskazania do wymian stawu kolanowego, rodzaje endoprotez. Kolejną częścią wstępu są zagadnienia związane z powikłaniami infekcyjnymi po aloplastykach kolana. Autor dokładnie omówił : epidemiologię, profilaktykę, następne podział, kryteria rozpoznawania i trudności diagnostyczne infekcji okołoprotezowych. Omówienie metod diagnostycznych infekcji okołoprotezowych w tym : markerów laboratoryjnych i

badania obrazowych zostały przedstawione na dalszych stronach rozprawy. Kolejną częścią wstępu jest diagnostyka mikrobiologiczna z dokładnym omówieniem powstawania i znaczenia biofilmu, preparatu bezpośredniego, klasycznej hodowli mikrobiologicznej, posiewu płynu po sonikacji. Część wstępu przedstawiającą diagnostykę infekcji okołoprotezowych kończy podrozdział omawiający badania histopatologiczne. Wstęp kończy przegląd współczesnych sposobów leczenia zakażeń okołoprotezowych w tym wymianę elementów ruchomych, realloplastykę jednoetapową i dwuetapową. Liczne ryciny wzbogacają wstęp rozprawy.

Głównym celem pracy była ocena przydatności kalprotektyny w diagnostyce infekcji okołoprotezowych.

Cele pośrednie obejmowały:

1. Określenie wzorca przebiegu krzywej dynamiki stężenia kalprotektyny we krwi, we wczesnym okresie pooperacyjnym po całkowitej endoprotezoplastyce kolana z powodu idiopatycznej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego i porównanie z wzorcami przebiegu krzywych dynamiki stężeń CRP i Il-6
2. Porównanie przebiegu krzywych dynamiki stężeń kalprotektyny, CRP i IL6 we krwi między grupami chorych z niepowikłanym przebiegiem pooperacyjnym i ze zdiagnozowaną wczesną infekcją po całkowitej aloplastyce kolana z powodu idiopatycznej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego
3. Określenie zakresu norm kalprotektyny we krwi i płynie stawowym
4. Zbadanie czy istnieją istotne różnice stężeń kalprotektyny we krwi i w płynie stawowym między grupą chorych bez stwierdzonej infekcji a grupą chorych ze stwierdzoną późną infekcją okołoprotezową po całkowitej aloplastyce kolana.

5. Określenie czułości i specyficzności kalprotektyny jako markera późnej infekcji okołoprotezowej po całkowitej aloplastyce kolana
6. Określenie czy normalizacja stężenia kalprotektyny we krwi i płynie stawowym po wszczępieniu spaceru stawu kolanowego świadczy o wyleczeniu infekcji okołoprotezowej.

Doktorant przyjął iż hipotezy badawcze zakładają, że:

1. Istnieje istotna różnica w przebiegu krzywej dynamiki stężenia kalprotektyny we krwi między badanymi grupami. U chorych, u których nie została stwierdzona wczesna infekcja, wartości stężenia kalprotektyny po operacji są niższe, a u chorych ze stwierdzoną infekcją wyższe.
2. Stężenie kalprotektyny we krwi i w płynie stawowym powyżej wyznaczonej statystycznie granicy normy, po implantacji endoprotezy stawu kolanowego świadczy o obecności infekcji okołoprotezowej.
3. Spadek stężenia kalprotektyny we krwi i w płynie stawowym poniżej wyznaczonej statystycznie granicy normy, po wszczępieniu spaceru stawowego świadczy o wyleczeniu infekcji okołoprotezowej stawu kolanowego.

Przyjęte cele pracy są precyzyjnie określone i były możliwe do zrealizowania na podstawie oceny materiału klinicznego jakim dysponował Doktorant.

W rozdziale materiał badawczy i metodologia Autor przedstawił wyniki badań u 123 chorych leczonych w Klinice Ortopedii i Reumatologii oraz w Oddziale Zapaleń Kości Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego im prof. Adama Grucy w Otwocku w okresie od października 2018 do grudnia 2019.

Autor wyodrębnił pięć grup badawczych:

1. 30 chorych operowanych z powodu pierwotnej artrozy kolana, którym założono całkowite endoprotezy kolana.

2. 35 chorych kwalifikowanych do operacji rewizyjnej z powodu aseptycznego obluzowania endoprotezy kolana.
3. 25 chorych ze zdiagnozowaną późną przewlekłą infekcją okołoprotezową a pierwotnie operowanych z powodu idiopatycznej artrozy kolan.
4. 20 chorych kwalifikowanych do operacji rewizyjnej jako 2 etap leczenia infekcji okołoprotezowej przy pomocy spaceru a pierwotnie operowanych z powodu artrozy idiopatycznej kolan.
5. 20 chorych kwalifikowanych do alopłastyki kolan z powodu RZS.

Z dużym zainteresowaniem przeczytałem najważniejszy 4 rozdział rozprawy – wyniki. Autor porównał krzywe dynamiki stężeń kalprotektyny, CRP i Il-6 po zabiegu operacyjnym u chorych bez infekcji oraz z infekcją okołoprotezową i zakażeniem miejsca operowanego. Oceniał przydatność kalprotektyny w diagnostyce późnych infekcji okołoprotezowych poprzez pomiary we wszystkich badanych grupach chorych we krwi: kalprotektyny, CRP, Il-6, D-dimerów, OB. W płynie stawowym oceniono stężenia: kalprotektyny, i CRP, przy czym CRP oznaczono w 3 grupach chorych. Doktorant ustalił relacje między poszczególnymi markerami laboratoryjnymi. Oceniał wartości progowe kalprotektyny we krwi i płynie stawowym. Określił czułość i swoistość markerów laboratoryjnych procesu zapalnego. Na koniec Doktorant ocenił przydatność kalprotektyny w monitorowaniu leczenia infekcji okołoprotezowych.

Wyniki przedstawione są w dokładnie omówionych tabelach i rycinach. Opracowanie wyników badań jest rzetelne, przedstawia najważniejsze problemy. Autor przedstawił wnikliwe porównanie różnic między poszczególnymi grupami chorych oraz markerów procesu zapalnego. Szeroki zakres badań pozwala na wielowymiarową ocenę różnic między odmiennymi markerami procesu zapalnego.

Wszystkie wyniki badań zostały poddane ocenie statystycznej. Biorąc pod uwagę właściwy dobór metodyki klinicznej oraz statystycznej Autor potwierdza przygotowanie do prowadzenia badań naukowych.

Z pracy Autor wyciągnął sześć wniosków, które w pełni odpowiadają celom jakie pragnęła osiągnąć w rozprawie. Wnioski są udokumentowane uzyskanymi przez Autora wynikami badań. Autor odnotował, że;

1. Kalprotektyna nie wykazuje przydatności w diagnostyce wczesnych infekcji okołoprotezowych i zakażenia miejsca operowanego po całkowitych alloplastykach kolana.
2. Górna granica kalprotektyny we krwi wynosi 1,0 mg/l a w płynie stawowym wynosi 1,5 mg/l. Zwiększenie stężeń kalprotektyny powyżej normy świadczą o dodatnim wyniku testu i obecności późnej infekcji okołoprotezowej po całkowitej aloplastyce kolana.
3. Kalprotektyna charakteryzuje się wysoką czułością i specyficznością w diagnostyce przewlekłych infekcji okołoprotezowych po alloplastykach kolan i są dokładniejsze niż inne oceniane markery.
4. Wysokie stężenie kalprotektyny w płynie stawowym wysoce koreluje ze stężeniem w płynie stawowym.
5. Kalprotektyna oceniana we krwi i płynie stawowym po zakończonym pierwszym etapie leczenia przewlekłej infekcji okołoprotezowej jest lepszym predyktorem reinfekcji po operacji rewizyjnej niż CRP badane we krwi.
6. Kalprotektyna nie jest markerem swoistym dla infekcji okołoprotezowej po całkowitych alloplastykach kolan. Stężenie kalprotektyny u chorych na RZS osiąga wartości zbliżone do wyników uzyskiwanych u chorych z rozpoznaną infekcją okołoprotezową, którzy nie chorują na RZS. Przydatność kalprotektyny w diagnostyce infekcji okołoprotezowych u chorych na przewlekłe choroby zapalne wymaga dalszych badań.

Z dużym zainteresowaniem przeczytałem również 5 rozdział pracy – dyskusja, w którym Autor porównuje wyniki z analizy materiału Kliniki Ortopedii i Reumatologii oraz w Oddziale Zapaleń Kości Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego im prof. Adama Grucy w Otwocku z wynikami w piśmiennictwie. Dyskusja świadczy o dogłębnym zapoznaniu się Autora z problemami jakie stanowiły przedmiot rozprawy doktorskiej. Doktorant przedstawia rzeczową polemikę z poglądami innych autorów.

Autor przedstawił streszczenie rozprawy w języku polskim i angielskim.

Piśmiennictwo obejmuje 226 pozycji krajowych i zagranicznych jest dobrze dobrane i prawidłowo w pracy cytowane.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam następujące uwagi do rozprawy i proszę Autora do odniesienia się do nich podczas publicznej obrony pracy:

1. Praca charakteryzuje się zaburzonymi proporcjami jej poszczególnych części. Wstęp został opracowany na 47 stronach, zaś pozostałe najważniejsze rozdziały rozprawy: materiał i metoda, wyniki i dyskusja na dalszych 42 stronach. Uważam, że bez straty dla wartości tej pracy można skrócić a nawet zrezygnować z niektórych rozdziałów wstępu pozostawiając jedynie te bezpośrednio związane z tematyką rozprawy.
2. Wykaz użytych skrótów ujawnia, iż Doktorant użył ich aż 62. Tak liczne stosowanie skrótów utrudnia czytanie pracy. Czytający wciąż musi sobie przypominać znaczenie poszczególnych skrótów lub mieć zakładkę w miejscu ich spisu. W spisie skrótów nie odnotowałem tak ważnych dla pracy jak: arTPK czy srTPK. Użyte skróty charakteryzują się pewnymi współczesnymi makaronizmami i niekonsekwencją. Polskim określeniom np. infekcja okołoprotezowa lub jednoprzediałowa endoproteza kolana przypisano skróty nazw angielskich odpowiednio PJI (*periprosthetic joint infection*) oraz UKA (*unicompartmental knee arthroplasty*), zaś totalna protezoplastyka stawu kolanowego to

TPK a nie TKA czyli *total knee arthroplasty*. Uważam, że należy ograniczać stosowanie obcojęzycznej nomenklatury. Dobrym przykładem jest wprowadzenie polskich określeń odmian konfliktu udowo-panewkowego na krzywkowy i kleszczowy zamiast nazw angielskich odpowiednio: *cam* i *pincer*.

3. Autor nadużywa pewnych określeń zbliżonych moim zdaniem do codziennego żargonu, chodzi mi zwłaszcza o słowo totalny – totalna protezoplastyka stawu kolanowego czy rewizyjna totalna protezoplastyka stawu kolanowego. Słowo totalny zostało zapożyczone z języka francuskiego *total* (całkowity, od łacińskiego *totus*- cały) poprzez dodanie przyrostka -ny. Pierwotnie było łączone wyłącznie z określeniami: wojna totalna (prowadzona wszelkimi środkami bez zachowania norm prawa międzynarodowego i wojennego), państwo totalne (państwo gdzie ingeruje się we wszystkie dziedziny życia i sprawuje się nad nimi kontrolę). Zanim przymiotnik totalny otrzymał sens : całkowity, powszechny, kompletny, zupełny, miał ścisły związek z totalitaryzmem o czy przypomina Wielki słownik wyrazów obcych PWN pod redakcją Mirosława Bańki Warszawa 2003 s.1267. Wielki słownik poprawnej polszczyzny PWN pod redakcją Andrzeja Markowskiego (Warszawa 2004, s.1187) namawia do tego aby wystrzegać się przymiotnika totalny i zamiast niego stosować np.: całkowite nieporozumienie (zamiast totalne nieporozumienie) czy zupełna przegrana (zamiast: totalna przegrana). Dlatego uważam, że endoproteza biodra czy kolana, pierwotna lub rewizyjna powinna być całkowita a nie totalna. Dobrym przykładem zastępowania nieprawidłowych określeń na długo zakorzenionych w codziennej praktyce ortopedycznej jest to, iż aktualnie coraz częściej mówimy o endoprotezie cementowanej a nie cementowej. Autor używa określeń

powszechnie stosowanych w codziennej dyskusji, w referatach naukowych czy drukowanych w fachowych czasopismach, które nie zawsze są prawidłowe. Dlatego uważam, że to od Zarządu Głównego PTOiTr lub Redakcji czasopisma Chirurgia Narządów Ruchu i Ortopedia Polska zależy normalizacja i unifikacja nomenklatury i skrótów używanych zarówno w codziennej praktyce jak i w opracowaniach naukowych.

4. Rozdział 2- Cele pracy i hipotezy badawcze powinien zawierać część podsumowującą przesłanki skłaniające autora do podjęcia tematu.
5. Rozdział 3.1.3- Analiza statystyczna, zawiera jedynie listę programów użytych do analizy statystycznej i tworzenia wykresów. Użycie niektórych testów statystycznych zostało co prawda określone w rozdziale wyniki, lecz moim zdaniem Autor powinien wyszczególnić wszystkie zastosowane testy oraz ich znaczenie i interpretację w rozdziale 3.1.3.
6. Rozdział 4.1 przedstawia analizę przebiegu krzywych kalprotektyny, CRP i Il-6 z podaniem istotności statystycznych między poszczególnymi grupami, ale bez podania wartości liczbowych średnich i SD poszczególnych markerów. Moim zdaniem wartości średnich poszczególnych zmiennych powinny być podane w tekście i w oddzielnych tabelach.
7. Piśmiennictwo zawiera aż 226 pozycji prawdopodobnie z powodu rozbudowanego wstępu. Polskie piśmiennictwo jest szczątkowe i obejmuje jedynie 11 pozycji, w tym oryginalne prace badawcze pochodzą praktycznie jedynie z ośrodka Autora rozprawy. Uważam, że powoływanie się na informacje zawarte jedynie na stronach internetowych wymaga podania w piśmiennictwie ich internetowych adresów.

8. Doktorant nie ustrzegł się pojedynczych błędów literowych i interpunkcyjnych, które są normalne w przypadku prac o tak dużej objętości.

Powyższe uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej, która stanowi dogłębne opracowanie ważnego zagadnienia. Rozprawę lekarza Dariusza Grzeleckiego oceniam bardzo wysoko, to praca wyróżniająca się zarówno pod względem: tematu rozprawy, warsztatu badawczego jak i możliwości wykorzystania jej wyników w codziennej praktyce.

Rozprawa lek. Dariusza Grzeleckiego pt.: " Ocena przydatności kalprotektyny w wykrywaniu i monitorowaniu leczenia infekcji okołoprotezowych stawów kolanowych" spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.).

Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lek. Dariusza Grzeleckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto występuję o jej wyróżnienie.

.....

(dr hab. med. Jacek Gągała)