

Dr hab. n. med. Daniel Kotrych

Centrum Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Dziedzicznych
Katedra i Klinika Ortopedii, Traumatologii i Onkologii Narządu Ruchu
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

lek. Andrzeja Reetz

*pt. „Skuteczność wybranych antybiotyków oraz nowych środków
przeciwdrobnoustrojowych w eradykacji biofilmu tworzonego przez szczepy
Staphylococcus aureus izolowane
z zakażeń kości długich”*

napisanej pod kierunkiem

dr hab. n. med. Marzenny Bartoszewicz, prof. nadzw.

Wrocław 2018, stron 98

Zakażenia układu kostno - stawowego zarówno pierwotne jak i wtórne pooperacyjne stanowią istotny problem kliniczny i społeczny. Z analizy piśmiennictwa wynika, że wiele czynników mogących mieć wpływ na skuteczne zwalczanie biofilmu nie zostało jeszcze do końca zbadanych. Różnorodna etiologia coraz częściej spotykanych infekcji w obrębie narządu ruchu daje podłoże do rozwoju wtórnych następstw, w tym często nieodwracalnych powikłań. Indywidualne podejście do każdego chorego jest nieodzowne aby uzyskać sukces terapeutyczny, ale wymaga też od lekarza zastosowania opracowanych standardów leczenia.

Bardzo istotnym aspektem kwalifikacji do leczenia jest dokładne poznanie mikrobiologicznych mechanizmów oddziaływania patogenów na tkankę kostną i otaczające tkanki miękkie, dokładna znajomość nie tylko anatomii ale i fizjologii z dystrybucją unaczynienia w poszczególnych narządach ruchu. Podjęcie przez Doktoranta analizy nad wpływem antybiotyków i nowych środków przeciwdrobnoustrojowych na zwalczanie zakażeń w obrębie narządu ruchu uważam za wysoce celowe i bardzo potrzebne z klinicznego punktu widzenia. Zagadnienie mimo dobrego udokumentowania w literaturze jest nie tylko bardzo ciekawe już w samych założeniach

przedstawionej pracy, ale niezwykle ważne w ortopedii operacyjnej i pomocne w standaryzacji sposobów postępowania z chorym, u którego wystąpiły powikłania infekcyjne.

Oceniana rozprawa doktorska ma układ klasyczny. Praca liczy 98 stron wydruku komputerowego. Obejmuje 7 tabel, 10 wykresów i 4 ryciny opisane jako zdjęcia. Praca składa się ze spisu tabel i wykresów i zdjęć (2 strony), części teoretycznej (40 stron), celów badań (1 strona), części metodologicznej (12 stron), analizy wyników badań (23 strony), dyskusji (8 stron), wniosków (1 strona), streszczenia w języku polskim i angielskim (3 strony), oraz spisu piśmiennictwa (10 stron). Przywołane treści tworzą logicznie powiązaną całość.

Istnieje rozbieżność między spisem wykresów, w którym autor wyszczególnia 9, a ich faktyczną ilością w tekście rozprawy w liczbie 10 (wykres 10 znajduje się na str. 75).

Część teoretyczna pracy, połączona z przeglądem piśmiennictwa (str. 3-40) podzielona została na podrozdziały, w których Autor przedstawia podstawową nomenklaturę i definicje zagadnień związanych z tematem rozprawy. W części tej omówiono różnorodne czynniki anatomiczne, biologiczne i środowiskowe mogące mieć wpływ na rozwój infekcji ostrych i przewlekłych w obrębie narządu ruchu. Autor omówił zarówno etiopatogenezę powstawania biofilmu jak i podkreślił istotę prawidłowej diagnostyki i leczenia zakażeń kostno - stawowych. Przedstawił także aktualne standardy postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w leczeniu zakażeń układu kostno - stawowego i okołoprotezowych. Dzięki tej koncepcji już na wstępie praca doktorska ma dużą wartość praktyczną dla klinicysty. Cała teoretyczna część rozprawy napisana jest syntetycznie i poprawnie w oparciu o aktualne piśmiennictwo i szeroką wiedzę Autora pracy.

Cel pracy (str. 41) został przedstawiony w formie krótkiego opisu i dwóch celów badawczych, co dowodzi umiejętności Doktoranta przy planowaniu badań.

Zdaniem Recenzenta zamiast formy opisowej obydwie cele powinny być wyodrębnione osobno.

W rozdziale **materiał i metody** (str. 42-53) przedstawiono poszczególne fazy badania tj. określania profilu antybiotykooporności poszczególnych szczepów i zdolności poszczególnych szczepów do tworzenia biofilmu.

Grupa badawcza obejmowała 24 szczepy gronkowca złocistego metycylinowrażliwego oraz 24 szczepy gronkowca metycylinoopornego. Zdolność patogenów do tworzenia biofilmu była określana przez autora w różnych warunkach, zarówno atmosferycznych, panujących in vitro jak i środowisku zbliżonym do łoża pooperacyjnej i obecności hydroksyapatytu. Poszczególne szczepy bakterii MSSA i MRSA były pozyskiwane z różnych źródeł, zarówno laboratoriów krajowych w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii z Oddziałem Analityki

Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, jak i źródeł zagranicznych z Amerykańskiej Kolekcji Szczepów Wzorcowych.

*Zdaniem Recenzenta Doktorant przeprowadził bardzo rzetelną analizę genezy powstawania zakażeń w ortopedii i powstawania biofilmu wokół wszczepionych implantów. Warto podkreślić, że metody użyte do testów dobrane zostały tak, że umożliwiły badania skuteczności leczenia zarówno na materiale kostnym zwierzęcym jak i w warunkach typowych dla kości ludzkiego. Pozwoliły również na ocenę zachowania się patogenów w hydroksyapatycie stałym i sproszkowanym, co jest niezwykle cenne z punktu widzenia wiedzy i praktyki klinicznej. Na przeprowadzenie badań Autor uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ale informacja ta została umieszczona dopiero w podrozdziale 4.8 dotyczącym określenia zdolności szczepów *S. aureus* do tworzenia biofilmu na kościach udowych szczurów. Zdaniem recenzenta informacja taka powinna być umieszczona na początku rozdziału i dotyczyć wszystkich podrozdziałów.*

Na uwagę zasługuje fakt, że w pracy bardzo dokładnie i wielokierunkowo przeanalizowano stan biologicznej aktywności bakterii w tkankach zakażonych, a dodatkowo wykonano także badania obrazowe mikroskopem elektronowym.

Planowanie badań przy zastosowaniu opisanych metod zaplanowano poprawnie, w bardzo przejrzysty i czytelny sposób.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, w której dobór stosowanych metod i narzędzi statystycznych należy uznać za właściwy.

*Kolejny rozdział to **wyniki** (str. 54-76), w którym Doktorant przedstawił poszczególne etapy badania uzupełniając opisy prawidłowo przygotowanymi rycinami (Ryc. 1-10) i tabelami (Tab. 6-7). Na stronie 54 i 55 autor opisuje metodę określenia zdolności szczepów MRSA i MSSA do tworzenia biofilmu w podstawowym układzie eksperymentalnym, tj. polistyrenowej płytki 96-dołkowej.*

Zdaniem recenzenta fragment ten powinien znaleźć się w rozdziale dotyczącym metodyki badań. Ponadto na początku rozdziału autor opisując własne wyniki badań odnosi się do tabeli 1 podanej we wstępie pracy, a dotyczącej klasyfikacji międzynarodowej zakażeń kości, co nie do końca traktuje o wynikach uzyskanych podczas przeprowadzonych badań.

Całościowo, rozdział ten w sposób staranny i klarowny prezentuje zastosowane analizy w formie tabel, zdjęć i wykresów z wartościami liczbowymi. Procentowe wartości i poziom istotności, jak również odpowiedni komentarz są umieszczone w tekście. Precyzyjnie zaprezentowane dane i analizy statystyczne znajdujące odzwierciedlenie w formie tabel znacznie ułatwiają poznanie przedstawionego materiału. Zdjęcia i wykresy mogłyby być ujęte razem i określone jako ryciny, co niewątpliwie nadałoby pewnego ujednoczenia i przejrzystości pracy.

W rozdziale **dyskusja** (str. 77 - 84) Doktorant wykazując się bardzo dobrą znajomością tematu poddał wnikliwej i krytycznej dyskusji wyniki badań własnych, porównując je z innymi badaniami, konsekwentnie do celów pracy.

Rozprawę doktorską Autor kończy sześcioma **wnioskami** (str. 85). Wysłane wnioski są odpowiedzią na pytania postawione w założeniach i celach pracy.

W opinii Recenzenta uzyskane wnioski mają niezwykłą wartość praktyczną. Poddają w wątpliwość dotychczasowe przeświadczenie wielu lekarzy o skuteczności niektórych powszechnie uznawanych za skuteczne terapii. Bardzo cennym wnioskiem jest wykazanie przecenionego znaczenia i i dobrej penetracji do kości niektórych antybiotyków np. klindamycyny. Autor bardzo trafnie połączył wyniki badań naukowych z klinicznym aspektem leczenia pacjentów z zakażeniami kości.

Streszczenie (str. 86-88) w języku polskim i angielskim odzwierciedla strukturalnie układ pracy.

Następnie praca zawiera cytowane **piśmiennictwo** (str. 89 - 98). Obejmuje ono 84 pozycje polskie i zagraniczne powoływane w tekście wg. kolejności cytowań. Większość cytowań pochodzi z ostatnich lat, a zakres przytaczanej w tekście literatury podkreśla aktualność podjętej tematyki badań.

Uporządkowany **spis tabel i zdjęć i wykresów** autor zamieścił na początku rozprawy doktorskiej (str. 1).

Wydaje się, że ułatwieniem dla czytającego pracę byłoby, gdyby zdjęcia i wykresy ujęto razem jako ryciny, a cały spis ilustracji umieszczono w rozdziale po streszczeniu pracy, przed spisem piśmiennictwa.

Podsumowując, praca od strony redakcyjnej przygotowana została poprawnie, układ jest czytelny i nie zaburza logiki rozumowania. Od strony merytorycznej, dysertacja zasługuje na uznanie i nie budzi zastrzeżeń. Praca akcentuje istotne aspekty diagnostyki i leczenia zakażeń w ortopedii oraz genezy powstawania zmian chorobowych. Wielokierunkowość przeprowadzonych badań i uzyskane wyniki posiadają nie tylko walory poznawcze, ale również znaczenie praktyczne implikujące prawidłowe podejście kliniczne do problemu skutecznego leczenia infekcji kostno-stawowych i okołoprotezowych. Doktorant wykazał się dużą wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością samodzielnego rozwiązania problemu naukowego. Ponadto faktem jest, że uzyskane w pracy wyniki mają bezpośrednie odniesienie do codziennej praktyki klinicznej, pokazując wiele, często niedostrzegalnych przez lekarzy aspektów diagnostyczno-terapeutycznych. Co więcej, przeprowadzony przez Doktoranta projekt naukowy zaowocował

stworzeniem nowych, oryginalnych koncepcji eradykacji zakażeń co może implikować tworzenie nowych standardów leczenia.

Jestem przekonany, że wielokierunkowość przeprowadzonych badań i przydatność kliniczna rozprawy doktorskiej zasługuje na wyróżnienie. Sugestie Recenzenta i zaproponowane zmiany zostawiam do rozważenia przez Doktoranta przy ewentualnej publikacji pracy. Chciałbym jednocześnie zaznaczyć, że uwagi te w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej niniejszej rozprawy.

Stwierdzam, że praca doktorska **lek. Andrzeja Reetz pt. „Skuteczność wybranych antybiotyków oraz nowych środków przeciwdrobnoustrojowych w eradykacji biofilmu tworzonego przez szczepy *Staphylococcus aureus* izolowane z zakażeń kości długich”** napisana pod kierunkiem prof. nadzw. dr. hab. n. med. Marzenny Bartoszewicz, spełnia wymogi stawiane rozprawom naukowym na stopień doktora nauk medycznych w świetle art. 13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu moją pozytywną ocenę rozprawy i dopuszczenie lek. Andrzeja Reetz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Daniel Kotrych
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie