

12.07.2022

Prof. dr hab. n med. Maria, Katarzyna Borszewska-Kornacka
Profesor zw. Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (emeryt)
ul.Międzychodzka 8 m 17; 60-371 Poznań
e mail: maria.borszewskakornacka@gmail.com
502-595-333



RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarza medycyny Klaudii Żak

pt.: „Wrodzona przepuklina pachwinowa u niedojrzałych noworodków -problemy związane z leczeniem i następstwami wady”

Wrodzona przepuklina pachwinowa u niedojrzałych noworodków nie jest zasadniczym problemem zdrowotnym noworodków przedwcześnie urodzonych, ale stanowi duże wyzwanie diagnostyczne, tak dla neonatologów jak i chirurgów dziecięcych. Wymaga bowiem wyważonej chirurgicznej decyzji co do konieczności podjęcia planowego leczenia operacyjnego jak i czasu tej interwencji, zwłaszcza gdy dotyczy noworodków z ekstremalnie i bardzo małą masą ciała. Dla mnie, jako neonatologa to bardzo cenne, że lekarz Klaudia Żak, doświadczony chirurg, podjęła się analizy tego zagadnienia właśnie z uwagi na wspomniane częste dylematy neonatologiczne u specjalnego pacjenta jakim jest dziecko urodzone przed 32 tygodniem ciąży.

Operacja przepukliny pachwinowej jest jednym z najczęstszych, zabiegów chirurgicznych u dzieci. U wcześniaków, z uwagi na wysoką częstość tego problemu, zwłaszcza u noworodków o znacznej niedojrzałości, operacyjne procedury wymagają szczególnej wnikliwości związanych nie tylko z samą techniką zabiegu, ale przede wszystkim rodzajem znieczulenia i ryzykiem pooperacyjnych powikłań, z których najczęściej są bezdechy czy niewydolność oddechowa. Wspomniane przeze mnie dylematy dotyczące czasu podjęcia decyzji o przeprowadzonej operacji u przedwcześnie urodzonych noworodków, wymagają

dokładnej oceny czynników ryzyka związanych ze stanem klinicznym noworodka, uwięzieniem przepukliny czy zanikiem lub martwicą jądra. U noworodków z bardzo małą i ekstremalnie małą masą ciała podawane w piśmiennictwie ryzyko uwięzienia, w oczekiwaniu na planową operację, jest wysokie i wynosi około 40%.

Te problemy w dużym stopniu pozwala rozwiązać zaproponowana mi do recenzji rozprawa doktorska Klaudii Żak, która dotyczy noworodków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży. Rozprawa powstała pod kierunkiem Prof. dr hab. n med. Ewy Sawickiej w jednym z najlepszych polskich ośrodków chirurgii dziecięcej, słynącej z nowatorskich metod i doskonałych efektów leczenia chirurgicznego najbardziej niedojrzałych noworodków, także tych z masą ciała poniżej 1000g. Przez wiele lat miałam zaszczyt i przyjemność współpracy z Panią Profesor i kierowanym przez nią zespołem Kliniki Chirurgii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka. Doktorantka, absolwentka Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego i specjalista w dziedzinie chirurgii dziecięcej pracuje pod kierunkiem Pani Profesor Ewy Sawickiej od 2004 roku. Jest autorem lub współautorem 8 publikacji, a w swoim dorobku ma aż 34 wystąpień naukowych na zjazdach polskich i zagranicznych.

Rozprawa Pani Klaudii Żak liczy 67 stron i ma typowy układ wymagany dla rozprawy doktorskiej. Jest zwięzła, przejrzysta i bardzo treściwa. Opatrzona jest wykazem skrótów, streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem fotografii i tabel. Krótki, merytorycznie bardzo poprawny, wstęp pracy liczy 11 stron i z uwagi na zwięzłą objętość i zawartość tylko zasadniczych informacji, obejmujących przedmiot rozprawy, zasługuje na moje uznanie. Informacje zawarte we wstępie dotyczą aspektów embriologicznych i anatomicznych, objawów klinicznych, leczenia i powikłań przepukliny pachwinowej. Wprowadzają one w sposób przystępny i dostatecznie nakreślający tematykę będącą przedmiotem rozprawy. Wstęp dodatkowo zawiera pięć bardzo czytelnych kolorowych fotografii pochodzących ze zbiorów własnych Klinik ,Chirurgii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka. Zaproponowany i opisany w tej części pracy modelowy, sposób interdyscyplinarnego postępowania z noworodkiem przedwcześnie urodzonym z przepukliną pachwinową funkcjonujący już od 20 lat w placówce kierowanej przez Profesor Ewę Sawicką, jest wzorcowy i godny upowszechnienia w Polsce. Wiem, że w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie wielospecjalistyczne dyskusje i wspólne podejmowanie decyzji diagnostyczno-terapeutycznych dotyczą wszystkich wad wrodzonych u noworodków.

Doktoranta formułuje dwa cele, z których jeden dotyczy odrębności przebiegu klinicznego i terapeutycznego u niedojrzałych noworodków płci męskiej, a drugi porównania uzyskanych wyników z grupą noworodków donoszonych operowanych w pierwszym roku

życia. Zasadniczym celem tego punktu jest ocena potencjalnego wpływu wczesnej operacji na morfologię, objętość i położenie jąder.

Praca jest retrospektywną analizą danych klinicznych. Konstrukcja analizowanego materiału zakłada realizację celów rozprawy w czterech grupach noworodków: w grupie badanej i trzech grupach kontrolnych. Grupa badana, to 30 noworodków płci męskiej o dojrzałości mniejszej niż 32 tygodnie ciąży z objawami przepukliny pachwinowej, hospitalizowanych w Klinice Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie i leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Dzieci i Młodzieży tej placówki. Analizowane dane grupy badanej porównywane są z danymi noworodków, u których nie stwierdzano przepukliny pachwinowej, o podobnej dojrzałości i masie urodzeniowej hospitalizowanych w tej samej klinice. Drugą grupę, moim zdaniem najważniejszą dla celów realizacji celów rozprawy, stanowiło 30 noworodków donoszonych z przepukliną pachwinową u których operację przeprowadzono w pierwszym roku życia. Trzecia grupa kontrolna, to urodzone o czasie, trzydzieścioro dzieci płci męskiej w wieku 12 do 24 miesięcy nie wymagających operacji z powodu przepukliny pachwinowej. Metodyka badań obejmuje w szerokim zakresie analizę klinicznych danych neonatologicznych przeprowadzoną w grupie badanej i pierwszej kontrolnej K1 noworodków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży. Analiza dokonana w grupie badanej i kontrolnej grupie K2 dotyczyła wybranych elementów przeprowadzonej operacji, powikłań leczenia operacyjnego, a także oceny morfologii i objętości jąder przeprowadzonej w okresie między pierwszym a drugim rokiem życia. Niezwykle cenne wyniki oceny morfologii i objętości jąder w grupie badanej i grupie K2, tj. w obu grupach operowanych dzieci porównywane były z tymi samymi parametrami w grupie K3, tj. rówieśników bez stwierdzanej przepukliny pachwinowej. Oceny dokonywano między pierwszym a drugim rokiem życia dzieci. Analiza statystyczna wyników przeprowadzona została w oparciu o program Statistica z zastosowaniem powszechnie przyjętych testów: nieparametrycznych do porównania grup, testu chi-kwadrat i testu Manna-Whitneya. We wszystkich analizach przyjęto poziom istotności równy 0.05.

Wyniki są obszerną częścią pracy, obejmującą 12 stron i przedstawione są w 18 czytelnych i prawidłowo zatytułowanych tabelach. Pod każdą z tabel zamieszczono podsumowanie zawartych w niej wyników. Ułatwia to bardzo pracę nad tekstem rozprawy. Tabela 1 przedstawia charakterystykę parametrów klinicznych niedojrzałych noworodków grupy badanej z przepukliną pachwinową i bez stwierdzanej przepukliny. Niestety, jak podkreśla to autorka rozprawy, w odniesieniu do takich cech klinicznych jak: masa ciała, odsetek występowania zespołu zaburzeń oddychania, stosowania deksametazonu czy

antybiotykoterapii grupy różnią się od siebie. Czas wsparcia oddechowego był także nieco dłuższy u dzieci z grupy badanej. Wyraźną różnicą w analizie klinicznej było znacznie częstsze występowanie hemodynamicznie istotnego przewodu tętniczego i krwawienia dokomorowego III stopnia. Oczwistą różnicą jest także czas hospitalizacji. Tak więc analizowane w rozprawie niedojrzałe noworodki wymagające operacji przepukliny pachwinowej miały: niższą średnią masę ciała, częstsze zaburzenia hemodynamiczne skutkujące bardziej nasilonymi krwawieniami około i dokomorowymi cięższym klinicznym przebiegiem związanym z zamykaniem przewodu tętniczego. Dzieci z grupy badanej znacząco częściej wymagały stosowania deksametazonu. W obu grupach częstość dysplazji oskrzelowo-płucnej czy retinopatii wcześniaków, a także krwawień około i dokomorowych, poza najcięższymi, a więc najpoważniejszych schorzeń i powikłań występujących u noworodków z ekstremalnie i bardzo małą masą ciała, jest statystycznie niemalże identyczna. A to właśnie, mimo wspomnianych różnic, stwarza możliwość dokonania wiarygodnych porównań. Wyniki zasadniczej, zgodnie z tytułem rozprawy, chirurgicznej części pracy zawarte są w tabelach 6-18. Bardzo ważnym spostrzeżeniem dotyczącym porównania grup wymagających leczenia operacyjnego, tj. grupy badanej i K2 jest stwierdzony w 10 % (u 3 dzieci niedojrzałych noworodków) brak jąder w tym u jednego obustronny. Szczególnego podkreślenia wymaga na pewno znacznie wcześniejszy czas operacji wykonywanych w grupie badanej średni 78 dni versus 141 u dzieci donoszonych i średnia masa ciała w dniu wykonania operacji 2704 gramów versus 6781 gramów. Tabela 7 charakteryzująca wyniki przebiegu okołoooperacyjnego grupy badanej i kontrolnej obrazuje wypracowany w Klinice Chirurgii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka model bezpiecznego i wysoce skutecznego postępowania z niedojrzałymi noworodkami z przepukliną pachwinową. Przedstawione dane są kluczowe tak dla prawidłowej współpracy interdyscyplinarnej jak i dla efektów pooperacyjnych. W 63% operacja w grupie badanej była zaplanowana co dowodzi przemyślanej, podejmowanej wspólnie decyzji neonatologów, chirurgów i anestezjologów. Operowane wcześniaki były więc w 99,3% wydolne oddechowe przed operacją a ich pooperacyjny stan wydolności oddechowej uległ pogorszeniu tylko u jednego dziecka. Nawet dzieci grupy badanej, u których operacja wykonana była w trybie pilnym i w znieczuleniu ogólnym, nie wykazywały pogorszenia stanu klinicznego po operacji. Aż w 73,3 % dzieci operacja wykonana była w znieczuleniu podpajeczynówkowym podczas gdy w grupie kontrolnej K2 donoszonych dzieci odsetek ten wynosił 3,3%. Operacji w trybie pilnym wymagał ten sam odsetek dzieci obu grup co w przypadku niedojrzałych dzieci stanowi ważny parametr wpływający na efekty pooperacyjne. U noworodków niedojrzałych znacznie jednak częściej obserwowano uwięźnięcie przepukliny.

Znamiennie dłuższy czas hospitalizacji po operacji wynika z całą pewnością z niedojrzałości noworodków ale być może także z powikłań pooperacyjnych.

Dzieci obu grup wymagające operacji poddane były ocenie klinicznej średnio w 18 miesiącu życia. Wyniki tej oceny stanowią niezwykle ciekawą część rozprawy. Zwłaszcza morfologia i pomiary jąder stanowią cenne wskazówki dla klinicystów, w tym dla specjalistów przeprowadzających badania ultrasonograficzne u noworodków, tj. neonatologów, chirurgów i radiologów. Unaczynienie obu jąder było prawidłowe w obu operowanych grupach, ale w grupie badanej u dwójki dzieci wykazano obniżoną echogeniczność jąder i mniejszą ich objętość, która w większym stopniu dotyczyła dzieci z uwięźniętą przepukliną.

Dyskusja liczy 9 stron i jest krótka, rzeczowa i bardzo interesująca. Dla klinicystów ciekawym aspektem jest uwypuklenie, specyficznych dla noworodków o znacznej niedojrzałości wymagających intensywnej terapii, czynników predysponujących do wystąpienia przepukliny i wpływających na jej kliniczny przebieg. Należą do nich między innymi niekorzystne wyższe ciśnienie w jamie brzusznej u noworodków wymagających różnych form wsparcia oddechowego. W grupie badanej wymagany czas wentylacji był dłuższy. Zwrócenie uwagi na potencjalny wpływ stosowania sterydów na metabolizm kolagenu i tym samym większe predyspozycje do zmniejszonej kureczliwości mięśni i zwiększoną podatność zaburzeń tkanki łącznej ma ważne znaczenie poznawcze jednak także o dużych implikacjach klinicznych. Noworodki badanej grupy znamiennie częściej wymagały stosowania deksametazonu. Częste zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego występujące u niedojrzałych wcześniaków i trudności w żywieniu enteralnym to kolejny niekorzystny czynnik wpływający między innymi na podjęcie decyzji o pilnej operacji. Wiedza ta i znajomość wpływu uwypuklonych w rozprawie czynników na stan noworodków ma nie tylko znaczenie w podejmowaniu świadomych i wyważonych działań terapeutycznych w codziennej pracy na oddziale intensywnej terapii, ale także edukacyjne dla neonatologów jak i dla komunikacji z rodzicami. Stała weryfikacja metod wsparcia oddechowego i stosowanie tak wcześnie i tam, gdzie jest to możliwe najbardziej „oszczędzających” metod wentylacji to mniej wielu ciężkich powikłań jak dysplazja oskrzelowo-płucna, ale także innych tak jak przykładowo przepuklina pachwinowa. To są ważne wskazówki dla działań klinicznych i tych dostarcza nam rozprawa doktorska. Przeprowadzona przez doktorantkę w dyskusji analiza przebiegu klinicznego przepukliny pachwinowej u wcześniaków w porównaniu z grupą kontrolną donoszonych noworodków wskazuje nam dwukrotnie częstsze incydenty uwięźnięcia przepukliny u wcześniaków, a także niedokrwienia jąder czy zaniku jąder. Temu

najpoważniejszemu powikłaniu autorka rozprawy poświęca i słusznie, najobszerniejszą część dyskusji. Według niektórych autorów ocena jąder nie jest rutynową procedurą podczas operacji, natomiast długotrwałe monitorowanie ich stanu jest konieczne i ważne. Stanowiło to także przedmiot analizy dokonanej w tej rozprawie. Między pierwszym a drugim rokiem życia w badanej grupie oceniono miąższ jąder, unaczynienie i objętość według wskaźnika Kuipera, na podstawie których nie rozpoznano zaniku jądra u żadnego z pacjentów, ale wykazano zmniejszenie objętości jąder po stronie uwięźnięcia przepukliny. Stwierdzony u noworodków obu grup kontrolnych, tj. wcześniaków nieoperowanych i noworodków donoszonych brak różnic pomiarów objętości jąder wskazuje na wpływ operacji przepukliny a nie niedojrzałości na rozwój gonad. Nawrót przepukliny w badanym materiale autorka stwierdziła u dwóch pacjentów grupy badanej i jednego grupy kontrolnej a wodniak u trojga dzieci grupy badanej i dwojga grupy kontrolnej.

Wskazania i termin planowanej operacji to najbardziej kontrowersyjny i trudny temat w rozmowach neonatologów z chirurgami. Specjaliści obu dziedzin muszą wspólnie rozważyć najwłaściwszy, z punktu widzenia ogólnego stanu klinicznego noworodka, termin operacji obciążony najmniejszym ryzykiem powtarzających się incydentów uwięźnięcia przepukliny oraz najmniejszymi powikłaniami związanymi ze znieczuleniem i samą operacją. I w tych decyzjach na pewno sprawdza się interdyscyplinarny model dyskusji, sprawdzony i polecany przez Instytut Matki i Dziecka.

Rozprawę kończą, sporządzone w formie opisowej, wnioski odpowiadające na postawione cele. Wyszczególniają one odrębności kliniczne noworodków z przepukliną pachwinową odpowiadając tym samym na pierwszy cel pracy. Kolejne części wniosków wskazują na zalety wczesnej operacji, którą pozwolę sobie nazwać przedwypisową i podkreślają zmiany rozwoju jądra u operowanych noworodków o znacznej niedojrzałości.

Praca napisana jest bardzo starannie, poprawnym tak pod względem merytorycznym jak i stylistycznym, językiem. Piśmiennictwo bogate, właściwie dobrane, liczące 87 pozycji zredagowane jest jednolicie a wszystkie pozycje są cytowane w pracy.

Podsumowanie.

W bazie danej PUB-MED. znalazłam 80 publikacji dotyczących przepukliny pachwinowej u noworodków z małą masą ciała z tego tylko 12 uwzględniających także noworodki z ekstremalnie małą masą ciała. Większość z tych publikacji dotyczy rodzajów znieczulenia stosowanych u niedojrzałych noworodków. Żadna z nich nie porusza pooperacyjnych morfologicznych zmian w jądrach. W tej bazie znalazłam tylko jedną

publikację polską pochodzącą z Kliniki Chirurgii Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie dotyczącą chirurgicznych operacji u noworodków z bardzo małą i skrajnie małą masą ciała. Dowodzi to bardzo wysokiej rangi i doświadczenia chirurgicznego w leczeniu chirurgicznym skrajnie niedojrzałych dzieci ośrodka, z którego pochodzi ta rozprawa doktorska i w którym od wielu lat doktorantka pracuje. We wspomnianej pracy w przedstawionym materiale u 10 pacjentów operacja wykonana była z powodu przepukliny pachwinowej. Tak więc rozprawa doktorska, gdy zostanie opublikowana, będzie bardzo cenną pozycją na medycznym polskim rynku bibliograficznym właśnie z uwagi na dobór materiału o znacznej niedojrzałości i podkreślane już przeze mnie kilkakrotnie badania morfologiczne jąder. Wszystkie bowiem analizowane noworodki dotyczą dzieci urodzonych przed 32 tygodniem ciąży o średniej masie ciała 901 gramów a badania pomiarów jąder to duży ciężar gatunkowy tej rozprawy.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma znaczenie tak poznawcze jak i bardzo ważne praktyczne. Praca bardzo mi się podoba, a przedstawione poniżej uwagi nie są krytyczne a raczej stanowią w większym stopniu moje przemyślenia. Jestem bardzo usatysfakcjonowana, że na jedno z zasadniczych pytań dotyczących najbardziej niedojrzałych noworodków, a mianowicie to czy operacja powinna być wykonana w trakcie hospitalizacji na oddziale noworodkowym przed wypisem dziecka do domu czy po wypisie, znajdujemy w przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej, jasną i udokumentowaną odpowiedź

Podczas publicznej obrony rozprawy doktorskiej proszę o szczegółowe wyjaśnienie mechanizmów rozwojowych predysponujących brak jądra do wystąpienia przepukliny pachwinowej. Taka wiedza będzie bardzo cenna dla klinicystów i przydatna w codziennej pracy neonatologicznej. Dokładna ocena występującej przepukliny musi stanowić przedmiot codziennego badania klinicznego i musi być udokumentowana. Szczegółowa dokumentacja medyczna i wczesna konsultacja chirurgiczna na pewno ma ważne znaczenie w podejmowaniu decyzji o terminie operacji. Znacznie dłuższy okres hospitalizacji dzieci z grupy badanej wydaje się oczywisty, ale podczas publicznej obrony rozprawy proszę doktorantkę o omówienie głównych czynników za to odpowiedzialnych. Czy związane to jest z powikłaniami czy raczej jest to planowe zamierzenie w działaniach chirurgicznych. Czy dzieci po uwięźniętej przepuklinie lub te które operowane były w znieczuleniu ogólnym wymagały dłuższej hospitalizacji? Niejasny jest dla mnie taki sam odsetek podaży surfaktantu w grupie badanej i kontrolnej K1 (tab.1) wobec znacznych różnic występowania w tych grupach zespołu zaburzeń oddychania. Nie jest to prawdopodobnie pytanie skierowane do doktorantki i raczej nie od

Doktorantki oczekuję odpowiedzi. Wynika to zapewne z procedur dotyczącej intensywnej terapii najbardziej niedojrzałych dzieci stosowanych w oddziale intensywnej terapii Kliniki Neonatologii i Patologii Noworodka Instytutu Matki i Dziecka.

Stosunkowo słabym punktem pracy jest nieco mało precyzyjny dobór grupy kontrolnej K1. W badanej i kontrolnej grupie zarysowują się, w odniesieniu do kilku parametrów klinicznych, wyraźne różnice. Dotyczy to niektórych zespołów klinicznych i parametrów oceny a także masę ciała. Sądzę, że korzystniejszy byłby dobór materiału do grupy K1 przez zastosowanie metody propensity score matching (PSM-brak odpowiedniego polskiego tłumaczenia). Taka metoda pozwala uzyskać maksymalne zmniejszenie różnic między grupą badaną a kontrolną. Z pozoru może się wydawać, że można było zrezygnować z grupy kontrolnej K1, tj. niedojrzałych noworodków bez przepukliny pachwinowej i ograniczyć się tylko do grupy badanej B i dwóch kontrolnych K2 i K3. Jednak tak nie jest. To ta grupa K1 jest bardzo cenna dla porównania dość unikalnych pooperacyjnych badań morfologicznych stanowiących bardzo cenny element pracy. Niewykazanie różnic w objętości jąder co najmniej po roku po operacji w grupie niedojrzałych nieoperowanych i w grupie nieoperowanych donoszonych dzieci, a także w grupie donoszonych operowanych ma duże znaczenie poznawcze. Wskazuje bowiem na wpływ operacji na rozwój jąder u wcześniaków. Czy to powinno nieść za sobą jakieś implikacje terapeutyczne? Takie pytanie należy skierować do endokrynologów dziecięcych. Konstrukcja edytorska drugiego celu moim zdaniem mogłaby być ograniczona tylko do tego zasadniczego jakim jest ocena morfologii, objętości i położenia jąder. Cel ten jest realizowany w pracy w oparciu o porównanie z grupą donoszonych noworodków. Tak więc zrzeczniej byłoby umieszczenie pierwszego akapitu drugiego celu w części pracy „materiał i metody”. Drobnej poprawki edytorskiej wymaga tabela 7 w której widoczny jest brak spacji między wyrazami wydolność oddechowa. Autorka rozprawy zamiennie w tabelach używa niepoprawnych skrótów wyrażenia gram, czy gramy- gr lub gram (tabela 7). Skrót utworzony od nazwy jednostki masy gram to: g (bez kropki na końcu).

Przedstawione przeze mnie uwagi w żaden sposób nie umniejszają wartości tej bardzo ciekawej rozprawy, a raczej świadczą na korzyść tej rozprawy, która pobudziła mnie do głębszych rozważań nad problemem będącym jej przedmiotem.

Praca spełnia wszystkie wymogi ustawy Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim.

Zwracam się więc do Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie lekarz Klaudii Żak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie oświadczam, że jeżeli praca w ciągu najbliższych miesięcy zostanie opublikowana już przyjęta do druku, z pierwszym autorstwem doktorantki, do czasopisma posiadającego współczynnik oddziaływania (IF) to wystąpię do Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka uzasadniające jej wyróżnienie.


8175250 Prof. dr hab. n. med.
Maria Katrzyna Borszewska-Kornacka
Specjalista pediatria i neonatologii
tel. +48 502 595 333