



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ,
NACZYNIOWEJ I TRANSPLANTACYJNEJ

Warszawa 03.06.2022

W. Pani Prodziekan ds. Nauki

Wydziału Lekarskiego

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Monika Łukomska-Szymańska

Decyzją Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi powierzono mi zaszczytny obowiązek oceny rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Anny Grzegory zatytułowanej: „Znaczenie rutynowej okołoperacyjnej, profilaktycznej doustnej suplementacji alfakalcydolu oraz węglanu wapnia w zapobieganiu hipokalcemii pooperacyjnej u pacjentów z wolem guzowatym obojętnym poddawanych całkowitemu wycięciu tarczycy” wykonanej pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Lecha Pomorskiego i dr hab. n. med. Krzysztofa Kaczki w Klinice Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej posiadającej niekwestionowane doświadczenie w zakresie chirurgii tarczycy w Polsce.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Anny Grzegory podejmuje niezwykle istotny problem kliniczny zarówno od strony terapeutycznej, jak i jakości życia chorych po całkowitym usunięciu gruczołu tarczowego z powodu wola guzowatego obojętnego. Skala problemu jest bardzo istotna ponieważ zabiegi usunięcia tarczycy są najczęściej wykonywanymi operacjami w chirurgii endokrynologicznej. W Polsce wykonuje się rocznie ok. 23-25 tysięcy operacji

w obrębie gruczołu tarczowego. Jednym z najczęstszych powikłań jest niedoczynność przytarczyc skutkująca obniżeniem stężenia wapnia w surowicy ze wszystkimi tego stanu konsekwencjami. Powikłanie to ma z reguły charakter przemijający i dotyczący od 19% do 38% operowanych chorych, to jednak u części chorych ma charakter trwały, do 3% w ośrodkach referencyjnych i nawet do 20% w oddziałach wykonujących sporadycznie zabiegi na tarczycy.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska liczy 272 strony i podzielona jest na standardowe rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie, wykaz skrótów, wykaz tabel i rycin, piśmiennictwo. Tekst został bardzo bogato urozmaicony poprzez przedstawienie danych w formie 17 tabel i 333 wykresów i rycin!, które zostały umieszczone w tekście. Przy tej liczbie, takie umieszczenie tabel i rycin pozwala na ich łatwiejszą interpretację. Na końcu pracy Autorka zamieściła spis 443! pozycji piśmiennictwa wg kolejności cytowań, które zawierają najbardziej istotne badania i opracowania zagadnień omawianych w prezentowanej pracy.

Rozbudowany wstęp, który jest jednocześnie przeglądem piśmiennictwa został przedstawiony przez Doktorantkę na 21 stronach (str. 7-27) i podzielony na 6 podrozdziałów. Autorka omawiając anatomię i fizjologię gruczołów przytarczycowych, aspekty funkcji i pomiarów stężenia parathormonu, wapnia i wit. D oraz suplementację preparatami wapnia i wit D. bardzo wnikliwie i z dużym znawstwem przedmiotu wprowadza Czytelnika do zasadniczego celu pracy.

Doktorantka w swojej dysertacji na stronie 29 sformułowała założenie pracy dotyczące przedoperacyjnej, profilaktycznej suplementacji preparatami wapnia i/lub witD na zniesienie lub zmniejszenie częstości występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Cel główny obejmował ocenę znaczenia rutynowej, profilaktycznej, przedoperacyjnej, suplementacji węglanu wapnia i alfacalcydolu w zapobieganiu hipokalcemii pooperacyjnej u pacjentów z wolem guzowatym obojętnym poddawanych całkowitemu wycięciu tarczycy. Cel dodatkowy dotyczył oceny stężenia 25-hydroksywitaminy D u pacjentów z wolem guzowatym obojętnym oraz jego związku

z częstością hipokalcemii pooperacyjnej. Zarówno założenie jak i cele pracy są jasno sprecyzowane i nie budzą zastrzeżeń recenzującego.

Metody badania i materiał zostały przedstawione na stronach od 29 do 33. W oryginalnym materiale lek. Anna Grzegory badaniem prospektywnym, randomizowanym objęła wstępnie 160 chorych operowanych z powodu wola guzowatego obojętnego w Klinice Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w okresie od kwietnia do grudnia 2017 roku. Ostatecznie do dalszej analizy włączyła 153 pacjentów podzielonych na grupę z podawaną suplementacją - 77 chorych (12 mężczyzn i 65 kobiet) i grupę kontrolną - 76 chorych (12 mężczyzn i 61 kobiet). Autorka opisała wybrane dane demograficzne chorych zakwalifikowanych do badania, kryteria ich włączenia i wyłączenia, sposób przygotowania do zabiegu w odniesieniu do pobrań krwi na badania biochemiczne i ich interpretację, zastosowaną technikę operacyjną i postępowanie okołoperacyjne z określeniem zakończenia obserwacji w 6 tygodni po resekcji tarczycy. Dobór testów do analizy statystycznej jaki ich interpretacja są w pełni adekwatne i nie budzą żadnych zastrzeżeń. Pewne zastrzeżenia mogą dotyczyć zbyt krótkiego okresu pooperacyjnej obserwacji – tylko 6 tygodni na co zwraca uwagę sama Doktorantka podając jednocześnie przyczyny tej sytuacji.

Rozdział *Wyniki* przedstawiony na stronach od 35 do 179 jest niezwykle sumiennym opracowaniem. Zawiera on oryginalne i szczegółowe dane pogrupowane w 4 głównych i 8 szczegółowych podrozdziałach, m.in. opis antropometryczny badanej grupy, przedoperacyjne i pooperacyjne pomiary biochemiczne i podrozdział przytarczyc. Odsetek zlokalizowanych śródoperacyjnie przytarczyc w liczbie 4 w badanej grupie na poziomie 94,77% świadczy o referencyjności i olbrzymim doświadczeniu w chirurgii tarczycy Ośrodka reprezentowanego przez Doktorantkę i pozostawał bez wpływu na uzyskane wyniki pooperacyjnych stężeń wapnia w badanej grupie. Na szczególne podkreślenie zasługuje niezwykle rzetelne opracowanie wyników i bardzo czytelne ich przedstawienie w postaci 15 tabel oraz 332 wykresów i rycin zamieszczonych na 131 stronach! Analiza statystyczna wyników została przeprowadzona z wykorzystaniem właściwych metod statystycznych i nie budzi

zastrzeżeń. Ma to istotne znaczenie z punktu widzenia możliwości ich dalszego wykorzystania w ramach współpracy wielośrodkowej. Rozdział ten kończy zawarty na stronie 179 schemat blokowy badania –pooperacyjna niedoczynność przytarczyc, który jeszcze raz pozwala już w sposób syntetyczny przedstawić wyniki w badanych grupach

W rozdziale *Dyskusja* na stronach od 181 do 199 lek. med. Anna Grzegory omówiła uzyskane w toku realizacji pracy badawczej wyniki w odniesieniu do 443 pozycji piśmiennictwa. Omówienie to koresponduje w zdecydowanej części z wcześniej sformułowanymi celami pracy tj.: oceną znaczenia rutynowej przedoperacyjnej profilaktycznej suplementacji węglanem wapnia i alfacalcydolem w zapobieganiu pooperacyjnej hipokalcemii u chorych poddawanych całkowitej resekcji tarczycy z powodu wola guzowatego obojętnego i wpływu stężenia 25 –hydroksy witaminy D na częstość jej występowania. Doktorantka w omówieniu zwróciła również uwagę na inne aspekty mające wpływ na częstość występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, sposoby jej zapobiegania poprzez poprawę techniki chirurgicznej, jednoczesną autotransplantację i zastosowanie nowych technik ich śródoperacyjnej wizualizacji – zawiesiny nanowęglanu, zieleni indocyjanowej autofluorescencji w bliskiej podczerwieni. Dokonała również przeglądu alternatywnych do suplementacji preparatami wapnia i witD metod leczenia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc z uwzględnieniem zastosowania rekombinowanego parathormonu, alotransplantacji bez immunosupresji lub tylko krótkotrwałym podawaniem sterydów, odroczonej autotransplantacji kriokonserwowanych gruczołów przytarczycznych. Omówienie zawiera bardzo istotną uwagę dotyczącą znacznego obniżenia jakości życia chorych z przetrwałą, pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc oraz powikłania związane z przewlekłą pooperacyjną suplementacją. Jakkolwiek te poruszane aspekty w sposób bezpośredni nie dotyczą podstawowych celów pracy badawczej, ale są nierozdzielnie związane z tą tematyką.

Na podstawie przeprowadzonych prospektywnych badań na grupie 153 operowanych chorych, Doktorantka wysunęła 3 wnioski przedstawione na stronie 201 dysertacji, z których wynika, że:

- powszechny niedobór wit.D w polskiej populacji powinien być wskazaniem do oceny jej stężenia przed zabiegiem i w przypadku wskazań do jej uzupełnienia suplementacja powinna być rozpoczęta przed operacją,
- przedoperacyjna suplementacja wapnia i alfa-kalcydolu u pacjentów poddawanych tyreoidektomii z powodu wola guzowatego obojętnego znamienne zmniejsza odsetek chorych z pooperacyjną hipokalcemią,
- przedoperacyjna suplementacja wapnia i alfa-kalcydolu nie chroni wszystkich operowanych przed hipokalcemią.

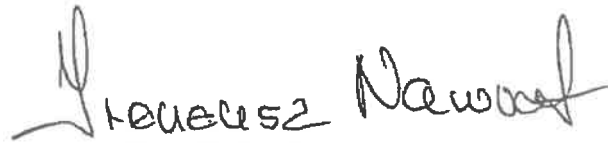
Wyciągnięte wnioski są konsekwencją właściwie zaplanowanych i prawidłowo przeprowadzonych badań zgodnych z podstawowymi celami pracy i przedstawionymi metodami badań oraz mają istotne kliniczno-terapeutyczne implikacje.

Reasumując, należy podkreślić, że lek. med. Anna Grzegory w swojej dysertacji podjęła się analizy bardzo ważnego i aktualnego problemu klinicznego. Wszystkie zagadnienia podjęte w rozprawie zostały opracowane z dużą starannością w oparciu o randomizowane badanie prospektywne. Praca napisana jest poprawnym językiem polskim, nie zawiera błędów merytorycznych, nazewnictwo medyczne zostało właściwie zastosowane a użyte w tekście skróty wyjaśnione i zebrane w specjalnie wydzielonym rozdziale, logiczna konstrukcja zdań oddaje istotę omawianych zagadnień.

Doktorantka wykazała się umiejętnością zaplanowania i wykonania pracy naukowej, przedstawienia wyników badań, dobrą znajomością aktualnego piśmiennictwa oraz rozległą wiedzą w zakresie tematu rozprawy. Dowodem tego jest finansowanie tego badania z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego jak również zaplanowana prezentacja wyników na forum międzynarodowym podczas 9 Kongresu Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Endokrynologicznej w Atenach w maju 2022 roku.

Uważam, że zarówno dojrzałość naukowa lek. med. Anny Grzegory jak i przygotowana przez nią dysertacja spełniają wszelkie wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych.

Na tej podstawie wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Anny Grzegory do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę walory kliniczne i praktyczne pracy pozwalam sobie wystąpić z wnioskiem o jej wyróżnienie.



Prof. dr hab. med. Ireneusz Nawrot
specjalista chirurgii ogólnej,
naczyniowej, transplantologii klinicznej
angiolog
PWZ 5714836