



Szczecin, 09.06.2023 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. dent. Magdaleny Trzcńskiej-Kubik

pt. „Czułość i swoistość markera stanu zapalnego suPAR w chirurgii szczękowo-twarzowej”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marcin Kozakiewicz

Chirurgia szczękowo-twarzowa jest dziedziną medycyny, która zajmuje się między innymi leczeniem urazów i deformacji wynikających z obrażeń, wad ortognatycznych oraz stanów zapalnych w obrębie głowy i szyi. W jej zakres wchodzi także chirurgia onkologiczna oraz rekonstrukcja pooperacyjna. Procedury związane z tą dziedziną są często skomplikowane i czasochłonne, co zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych. Pacjenci często wymagają długotrwałej hospitalizacji, rehabilitacji oraz ponoszą wysokie koszty leczenia i rehabilitacji pozabiegowej. W związku z tym, istotne jest posiadanie wiedzy na temat czułych i specyficznych biomarkerów stanów zapalnych, które umożliwiłyby skrócenie czasu hospitalizacji oraz obniżenie kosztów leczenia. W praktyce klinicznej, oprócz podstawowych badań laboratoryjnych (takich jak morfologia i jonogram), wykorzystuje się białko C-reaktywne i prokalcytoninę do oceny stanu zdrowia pacjenta oraz podejmowania decyzji dotyczących antybiotykoterapii. Obecnie rośnie zainteresowanie urokinazowym receptorem aktywatora plazminowego suPAR, który, w przeciwieństwie do powszechnie stosowanych wskaźników zapalenia, odnosi się do zapalenia na poziomie komórkowym i wiąże się z przewlekłym, a nie ostrym stanem zapalnym. Poziom suPAR jest zależny od obecności stanu zapalnego w organizmie i wzrasta proporcjonalnie do zaawansowania choroby, ale może być obniżony poprzez skuteczne i właściwe leczenie.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. dent. Magdaleny Trzcińskiej-Kubik została napisana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Marcina Kozakiewicza w III Katedrze Chirurgii, Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Praca napisana jest w sposób przejrzysty i mieści się na 164 stronach maszynopisu. Wzbogacona jest o liczne ryciny (66) oraz tabele (63). Układ pracy jest logiczny, pozwalający na swobodne poruszanie się po zagadnieniu. Dysertacja ma typowy układ redakcyjny. Składa się z 13 rozdziałów; rozprawa doktorska zawiera także: spis tabel i rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim, załączniki oraz bibliografię. Doktorantka zamieściła również, na początku rozprawy, wykaz skrótów użytych w tekście, który zdecydowanie ułatwia zrozumienie treści dysertacji. W przedstawionej mi do oceny dysertacji streszczenia w języku polskim i angielskim znajdują się na początku, co jest rzadko spotykane. Zazwyczaj również spis skrótów nie ma nadanego numeru rozdziału, co ma miejsce w niniejszej dysertacji, jednakże nie umniejsza to wartości naukowej pracy. Warto byłoby podać pochodzenie skrótów, a także ujednolicić sposób w jaki przedstawiane jest ich tłumaczenie na język polski. Skróty w wykazie przedstawione są w sposób dość losowy, warto byłoby uszeregować je alfabetycznie.

Rozprawa doktorska rozpoczyna się streszczeniem w języku polskim i angielskim, które jest bardzo długie, ma aż 6 stron. Warto byłoby je nieco przeformułować i skrócić.

Wstęp zawarty jest na 19 stronach i wzbogacony jest o rycinę. Wstęp wyczerpuje problematykę poruszaną przez autorkę, jak również tłumaczy zasadność podjętego przez Doktorantkę problemu badawczego. Lek. dent. Magdalena Trzcińska-Kubik we wstępie wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące historii chirurgii szczękowo-twarzowej i zakażeń, a także przedstawia obecne osiągnięcia tej dziedziny. Następnie autorka wprowadza w tematykę biomarkerów w chirurgii szczękowo-twarzowej, skupiając się głównie na suPAR.

Rozdział **Cel pracy** obejmuje jedną stronę. Doktorantka przedstawia w nim cel pracy: „Celem pracy jest ocena czułości i swoistości oznaczeń białka suPAR informującego o ogólnym stanie zapalnym i kondycji immunologicznej organizmu w chirurgii szczękowo-twarzowej. Oznaczenie tego białka może nieść informacje lepiej prognozujące przebieg całego procesu leczenia, co łączy się ze zmniejszeniem stosowania antybiotykoterapii, skróceniem czasu hospitalizacji pacjenta, a co za tym idzie zmniejszeniem również kosztów leczenia.”

Rozdział **Material i metody badań** jest napisany w sposób bardzo szczegółowy. Rozpoczyna się od przedstawienia charakterystyki populacji badanej. Doktorantka uzyskała zgodę komisji bioetycznej nr RNN/646/13/KB z dnia 24/09/2013 na przeprowadzenie badań. Przedstawione są również kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Wątpliwości budzi użycie stwierdzenia grupa badawcza. Zwyczajowo za grupę badawczą uznaje się badaczy, zaś grupa, która bierze udział w badaniu zazwyczaj nazywana jest grupą badaną.

Material kliniczny stanowiła surowica pobrana na potrzeby rutynowych badań laboratoryjnych od 80. (49 kobiet oraz 31 mężczyzn) pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej z powodu urazów twarzowej części czaszki, zniekształceń morfologicznych i innych drobnych zabiegów chirurgicznych (m.in. zniekształcenia pourazowe twarzowej części czaszki). Średnia wieku pacjentów wynosiła 30 lat. Ponadto, charakteryzowali się oni prawidłową masą ciała (średnia waga 68,5 kg) i wskaźnikiem BMI – 23,1. U każdego z pacjentów zebrany został dokładny wywiad (obecność chorób ogólnoustrojowych: nadciśnienie, cukrzyca, choroby serca, choroby nerek, choroby tarczycy, choroby zakaźne, choroby wątroby, nadużywanie alkoholu) oraz wykonane zostało badanie kliniczne określające czy obecny jest stan zapalny (rubor, dolor, calor). Pacjenci z niewydolnością nerek oraz chorobami sercowo-naczyniowymi zostali wyłączeni z badań, ponieważ wskaźnik suPAR jest wyższy u tych osób. Wykonano zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym, następnie po trzech dniach (na ogół był to dzień wypisu pacjenta do domu) ponownie pobrano krew i wykonano badania laboratoryjne (morfologia, jonogram, CRP, aktywność enzymów wątrobowych ALAT/AspAT) i analizowano poziom suPAR. Probówki zostały zamrożone do chwili analizy. Pacjenci odbywali badania kontrolne 7 dni, 6 tygodni oraz 3 miesiące po zabiegu celem oceny pojawienia się ewentualnych powikłań pozabiegowych takich jak nadmierny obrzęk, rozejście się rany, przetoka ropna, opryszczka. Dokonano także oceny znormalizowanego poziomu suPAR niezależnego od wieku pacjentów (IBI ang. Index of Body Inflammation).

Doktorantka przedstawiła w osobnym podrozdziale metodologię badań statystycznych.

Rozdział **Wyniki** przygotowany jest w sposób staranny, opiera się na prawidłowo wykonanej statystyce, zawiera ponad 80 stron. Niestety nie zawiera on żadnych podrozdziałów, co utrudnia poruszanie się po tekście, uniemożliwia sprawne odszukanie interesującego czytelnika wyniku. W mojej opinii ryciny mogłyby zawierać podpisy w języku polskim, wykluczyłyby to bardzo rozległe opisy pod tabelami, które nie zawsze są wyczerpujące. Można by również

ujednolicić tabele pod względem ilości znaków po przecinku w podawanych wartościach (np. tabela 40 – średnia podawana jest z dokładnością od 2 do 6 cyfr po przecinku). Ponadto kilka tabel opisanych jest jako jedna tabela (np. tabela 40 ma 4 składowe).

Dyskusja napisana jest w sposób zwięzły, zajmuje jedynie 9 stron. Autorka dysertacji bardzo sprawnie przeprowadza czytelnika przez omówienie swoich wyników, które odnosi do licznych badań odnoszących się do tematu. Zastanawia przedstawienie wniosków jeszcze przed dotyczącym ich rozdziałem, w dyskusji.

Pracę kończą 3 **wnioski**, które zostały sformułowane w sposób poprawny. Wnioski korespondują z założoną tezą badawczą oraz przedstawionym przez Autorkę planem badania.

Na podstawie przeprowadzonego badania Autorka sformułowała następujące wnioski:

1) Nie stwierdzono przydatności klinicznej suPAR do przewidywania ciężkich powikłań w chirurgii szczękowo-twarzowej. Zapewne jest to związane z ogólnym dobrym stanem zdrowia pacjentów i brakiem ciężkich powikłań pozabiegowych.

2) ocena poziomu suPAR (szczególnie brak podwyższonego stężenia) potwierdza, że grupa (w zasadzie zdrowych ogólnie) pacjentów nie wymaga obserwacji pod kątem krytycznych powikłań. Podniesiony poziom CRP sugeruje natomiast, że pacjenci wymagają obserwacji pod kątem ostrej odpowiedzi zapalnej wynikającej z bieżącego procesu leczenia.

3) suPAR nie może być traktowany jako czuły i swoisty marker w przewidywaniu powikłań w chirurgii szczękowej, jednakże stężenie tego białka prognozuje przebieg leczenia (wartość średnia w przypadku osób z powikłaniami równa była 2,44 ng/mL), co łączy się ze zmniejszeniem stosowania antybiotykoterapii, skróceniem czasu hospitalizacji pacjenta, a w konsekwencji zmniejszeniem również kosztów leczenia

Na uwagę zasługuje liczna **bibliografia**, zawierająca 166 pozycji. Wszystkie pozycje cytowane są w sposób jednolity.

W rozprawie doktorskiej niestety nie udało się uniknąć nielicznych błędów stylistycznych, interpunkcyjnych i edytorskich.

Przedstawione przeze mnie uwagi nie wpływają na merytoryczną wartość recenzowanej dysertacji.

Reasumując przedstawiona mi do oceny rozprawa jest wartościową i oryginalną pracą. Dysertacja spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 po. 478 ze zm.). Wnoszę zatem do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani lek. dent. Magdaleny Trzcńskiej-Kubik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

1869566 prof. dr hab. n. med. Grzegorz Trybek
specjalista chirurgii stomatologicznej
tel. +48 603-621-689

