



**KATEDRA I KLINIKA OTOLARYNGOLOGII
I ONKOLOGII LARYNGOLOGICZNEJ
UNIwersYTETU MEDYCZNEGO
W LUBLINIE**

20-954 Lublin, ul. Dr K. Jaczewskiego 8
tel. +48 81 724 45 18; fax. +48 81 724 45 17
e-mail: kllar@umlub.pl



Lublin 18.08.2023

Ocena

rozprawy doktorskiej lek med. Marleny Matulki pt. „Metaloproteinaza 9 (MMP-9) i tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1 (TIMP-1) w przewlekłym zapaleniu ucha środkowego z perlakiem u dorosłych”

Przewlekłe zapalenie ucha z perlakiem to nadal aktualny problem terapeutyczny, a mimo ustalonego postępowania i sprawdzonych metod operacyjnych wyniki leczenia nie zawsze są zadowalające. Jednym z czynników warunkujących efekt operacji jest stopień destrukcji kostnej wywołanej przez obecność perlaka. Z tych powodów poznanie patomechanizmów rozwoju i progresji perlaka jest niezmiernie istotne.

Praca doktorska lek med. Marleny Matulki dotyczy oceny procesów biorących udział w powstawaniu i progresji przewlekłego zapalenia ucha z perlakiem. Doktorantka podjęła się oceny stężenia metaloproteinazy 9 (MMP-9) i tkankowego inhibitora metaloproteinazy 1 (TIMP-1) u chorych na zapalenie ucha z perlakiem. Wybór tematu uważam za bardzo ważny i aktualny.

Praca doktorska lek med. Marleny Matulki ma typowy układ, zawiera 115 stron wraz ze streszczeniami w języku polskim i angielskim, 3 tabele, 34 wykresów i rycin oraz z 148 pozycji piśmiennictwa.

We obszernym wstępie Autorka przedstawia zarys historii prac nad perlakiem, wyjaśnia źródło nazewnictwa. Omawia szczegółowo definicje przewlekłego zapalenia ucha z perlakiem jego podział i klasyfikację wraz z procesem powstawania tej klasyfikacji. Wstęp zawiera także opis teorii powstawania perlaka, jego budowy histologicznej i epidemiologię zapalenia ucha z perlakiem. W drugiej części wstępu dotyczyła metaloproteinaz i

tkankowych inhibitorów metaloproteinaz z opisem ich budowy, aktywności i roli w różnych procesach zapalnych i nowotworowych.

Zagadnienia zawarte we wstępie przedstawione są dokładnie, oparte na aktualnych i najnowszych doniesieniach naukowych. Autorka swobodnie omawia trudne zagadnienia procesów biochemicznych co świadczy o szerokiej wiedzy Doktorantki w tym temacie.

Celem pracy była analiza przydatności oznaczenia stężenia MMP-9 i TIMP-1 we krwi chorych z perlakiem oraz ekspresji tych enzymów w tkankach perlaka. Autorka zaplanowała określenie lokalizacji i intensywności stanu zapalnego w tkankach perlaka, określenie ekspresji MMP-9 i TIMP-1 w macierzy i podścielisku perlaka oraz w zdrowej skórze, ocenę stężenia MMP-9 i TIMP-1 w surowicy i osoczu krwi chorych z perlakiem i osób zdrowych, a także ocenę zależności między stężeniami MMP-9 i TIMP-1 w surowicy i osoczu w badanych grupach.

Lek med. Marlena Matulka przeprowadziła badanie u 25 chorych leczonych chirurgicznie z powodu przewlekłego zapalenia ucha z perlakiem. U tych chorych pobrano perlak do badania, fragment prawidłowej skóry okolicy zausznej oraz krew. Grupę kontrolną do oceny stężenia MMP-9 i TIMP-1 stanowiło 25 pacjentów dobranych pod względem wieku i płci bez stwierdzonych stanów zapalnych. Metody badawcze zostały opisane szczegółowo, zarówno metoda testu immunoenzymatycznego do oceny stężeń badanych proteinaz w osoczu i surowicy jak i metoda immunohistochemiczna do badania ekspresji MMP-9 i TIMP-1 w próbkach perlaka i skóry. Opis metodyki badań jest szczegółowy i umożliwiający powtórzenie badań przez innych badaczy.

Omówienie wyników jest dokładne i czytelnie, poparte czytelnymi tabelami i rycinami. Zwłaszcza zebranie i podsumowanie istotnych zależności ułatwia interpretację wyników. Wykazano wyższą ekspresję MMP-9 w podścielisku perlaka niż w macierzy perlaka i podścieliskiem zdrowej skóry. Aktywność TIMP-1 była z kolei wyższa w macierzy a niższa w podścielisku perlaka, a także istotnie wyższa w zdrowej skórze niż w podścielisku perlaka.

Autorka nie wykazała istotnej różnicy między stężeniami MMP-9 i TIMP-1 w surowicy i osoczu krwi u osób z perlakiem w porównaniu ze stężeniami w grupie kontrolnej. Wszystkie wyniki poparte są czytelnymi tabelami i wykresami.

W sekcji Dyskusja, Doktorantka w przejrzysty sposób omawia uzyskane przez siebie wyniki i porównuje z dostępnymi pracami innych autorów oraz wskazuje różnice metodyczne tłumaczące rozbieżności w uzyskanych wynikach.

Na podstawie własnych badań Doktorantka wyciągnęła 4 wnioski odpowiadające przedstawionym wynikom i założonym celom pracy. Opierając się na swoich wynikach uznała, że za rozwój perlaka odpowiada podścielisko, a stan zapalny związany z przewlekłym zapaleniem ucha z perlakiem rozwija się miejscowo. Ocena ekspresji MMP-9 i TIMP-1 pozwala na określenie stopnia nasilenia procesu zapalnego. Autorka wskazała również na niewielką przydatność badania stężenia MMP-9- i TIMP-1 w osoczu i surowicy krwi w diagnostyce zapalenia ucha z perlakiem. Lek med. Marlena Matulka dobrała prawidłowo aktualną i najnowszą literaturę zarówno w języku polskim i angielskim. Na pozytywną uwagę zasługuje także uwzględnienie w cytowaniu historycznych prac będących podstawą nadal nie wyjaśnionych zagadnień związanych z patogenezą perlaka.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na kilka niedociągnięć i błędów edytorskich:

1. We wstępie autorka poświęca dużo uwagi aktualnemu podziałowi perlaków wg EAONO, jednak sama w opisie grupy zastosowała inny podział – wg Tosa (1989r). Nie został podany także stopień zaawansowania perlaków wg EAONO, a jak autorka podaje– wykazano związek między stopniem zaawansowania perlaka a aktywnością MMP-9. Podobnie nazewnictwo procedur chirurgicznych wykonanych w grupie badanej nie jest precyzyjne- nazwa antromastoidektomia z tympanoplastyką może odpowiadać operacji zamkniętej i otwartej. We wstępie natomiast prawidłowo opisano różnice pomiędzy procedurą antromastoidektomii otwartą a zamkniętą (*canal wall up* i *canal wall down*).
2. W opisie klasyfikacji perlaka i innych częściach pracy przewija się określenie lokalizacji perlaka jako „perlak attyku” lub określenie regiony anatomicznego jako „attyk”, kiedy przyjęto się w języku polskim stosowanie rodzaju żeńskiego do tej nazwy- „attyka” czyli „perlak attyki”

Nieliczne błędy edytorskie:

3. Błędna data przy cytowaniu historycznego doniesienia Bezolda, jest rok 1980. str 17 i pozycja piśmiennictwa 23.

4. Na str 10 i 11 powtórzenie tego samego zdania: „Schemat klasyfikacji perlaka przedstawiłam na rys.1”
5. Str 60 -tytuł rozdziału: „Rozkład ekspresji tkankowej MMP-2 w wycinkach zdrowej skóry” powinno być „MMP-9”
6. Str 76 tytuł rozdziału: „Ocena zależności TIMP-1 w surowicy i TIMP-2 w osoczu.....” , powinno być „.....TIMP-1 w osoczu...”

Powyższe uwagi nie umniejszają dużej wartości pracy i uzyskanych wyników. Praca Doktorantki stanowi istotny wkład w poznanie patogenezę przewlekłego zapalenia ucha z perlakiem.

Podsumowując, cel pracy przedstawiony jest jasno, a odpowiedzi na postawione pytania Doktorantka uzyskała stosując pracochłonne, nowoczesne metody badawcze. W dyskusji lek med. Marlena Matulka w dojrzały i płynny sposób omawia własne wyniki. Wnioski wynikają z własnych badań Autorki. Praca napisana jest zrozumiałym i poprawnym językiem. Lek med. Marlena Matulka wykazała się dużą wiedzą teoretyczną, umiejętnością stawiania problemów badawczych. Prawidłowo dobrała metody analizy i odpowiednio skonstruowała wnioski.

Praca pt. „Metaloproteinaza 9 (MMP-9) i tkankowy inhibitor proteiny – 1 (TIMP-1) w przewlekłym zapaleniu ucha środkowego z perlakiem u dorosłych” spełnia wymogi zgodnie z art.13 Ustawy z dn. 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r, poz. 1789) oraz art. 179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późniejszymi zmianami), dlatego wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek med. Marleny Matulki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Marcin Szymański

