

Prof. dr hab. med. Piotr Trojanowski
Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin 17.06.2022

R E C E N Z J A
PRACY DOKTORSKIEJ

lek. med. Bartosza Piszczatowskiego
p.t. " Ocena stanu zapalnego oraz procesu włóknienia tkanek woreczka łzowego jako czynników
prognostycznych leczenia endoskopowego niedrożności dróg łzowych."

Klinika Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Promotor: Dr hab. med. Andrzej Wojciech Sieńkiewicz

Ocenę pracy doktorskiej lek. med. Bartosza Piszczatowskiego przygotowałem na podstawie uchwały
Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Leczenie niedrożność dróg łzowych wymaga prawidłowego postępowania diagnostycznego i ścisłej współpracy lekarza okulisty i otorynolaryngologa. Mimo stosowania leczenia zachowawczego pod postacią leków przeciwzapalnych i antybiotyków czy płukania dróg łzowych, co może początkowo zmniejszać dolegliwości, podstawowym sposobem terapii jest leczenie chirurgiczne. Obecnie metodą z wyboru jest przynosowe endoskopowe zespolenie workowo-nosowe.

Skuteczność tego typu zabiegu w większości publikacji oceniana jest na około 90% z tendencją do obniżania się w dłuższym okresie obserwacji. Za główną przyczynę niepowodzeń uważa się rozwój tkanki włóknistej i bliznowacenie w miejscu nowo wytworzonego zespolenia. Dotychczas w licznych publikacjach oceniający wyniki leczenia operacyjnego niewielu autorów podejmowało próby określenia czynników sprzyjających wystąpieniu bliznowacenia i nawrotowi zwężenia w wytworzonym zespoleniu. Dlatego podjęta przez Doktoranta próba wskazania czynników mogących wpływać na niepowodzenie leczenia endoskopowego niedrożności dróg łzowych jest w pełni uzasadniona.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest starannie opracowanym i oprawionym 75 stronicowym wydrukiem komputerowym. Praca dzieli się na 10 rozdziałów: Wstęp, Założenia i cele pracy, Metoda, Wyniki, Dyskusja, Wnioski i Piśmiennictwo. Ponadto zawiera także spis treści, rycin, skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim. Do pracy dołączona jest uchwała nr R-I-002/382/2014 Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Układ i kolejność rozdziałów jest właściwa i zgodna z zasadami przyjętymi w redagowaniu prac naukowych o charakterze dysertacji doktorskich. Układ pracy jest logiczny, treść kolejnych rozdziałów wynika z treści rozdziałów poprzednich.

Bardzo obszerny 25 stronicowy „Wstęp” Autor rozpoczyna poetycko wierszem „O płaczu” Jana Rybowicza, by potem w kolejnych podrozdziałach opisać szczegółowo anatomię, epidemiologię, diagnostykę i leczenie niedrożności dróg łzowych.

Cel swoich badań określił Doktorant bardzo klarownie. Zaplanował dokonać:

- oceny odległych wyników leczenia pacjentów z niską niedrożnością dróg łzowych (dotyczącą woreczka łzowego i przewodu nosowo-łzowego) metodą endoskopową z wykorzystaniem płatów śluzówkowych.
- analizy danych z wywiadu chorobowego takich jak wiek pacjenta, czas trwania i dominujący typ dolegliwości mogących mieć wpływ na wynik leczenia.
- próby potwierdzenia zależności pomiędzy stwierdzanymi śródoperacyjnie makroskopową charakterystyką woreczka łzowego i efektem leczenia operacyjnego.
- zbadania wpływu nacieku wybranych komórek zapalnych w ścianie woreczka łzowego na wynik leczenia operacyjnego.
- oceny zależności pomiędzy intensywnością procesu włóknienia w ścianie woreczka łzowego badanych pacjentów a efektem leczenia operacyjnego.

W rozdziale „Metoda” Autor przedstawia badaną grupę chorych. Było to 47 pacjentów leczonych w Klinice Otolaryngologii z powodu niedrożności dróg łzowych. Brakuje mi stwierdzenia, czy byli to wszyscy kolejni chorzy leczeni w klinice spełniający kryteria włączenia, czy było to 47 chorych wybranych np. losowo? Rozdział pewnie w zamierzeniu miał tytuł „Materiał i metoda” tak jak potem występuje w streszczeniu. Warto to pewnie poprawić.

Dane z wywiadu i badania klinicznego pozwoliły u badanych pacjentów wyróżnić trzy grupy dominujących dolegliwości: uporczywe łzawienie, nawracające stany ropne, uformowany ropień/śluzowiak woreczka łzowego. Stopień nasilenia dolegliwości związanych z łzawieniem pacjenci oceniali na wizualnej skali analogowej gdzie 0 oznaczało brak łzawienia, a 10 bardzo obfite, uporczywe łzawienie.

Wszyscy pacjenci byli leczeni z zastosowaniem tej samej techniki operacyjnej jaką było endoskopowe zespolenie workowo-nosowe. Ważną informacją jest fakt, że wszystkie zabiegi

zostały wykonane przez tego samego, doświadczonego operatora z zastosowaniem tej samej techniki operacyjnej. Śródoperacyjnie oceniano wielkość jamy woreczka, grubość ścian i obecność zrostów w jego świetle. W wycinkach analizowano intensywność włóknienia z użyciem barwienia trójkromatycznego oraz nacieki komórek zapalnych z użyciem swoistych przeciwciał: anty-CD68 dla makrofagów, anty-CD3 dla limfocytów T i anty-CD20 dla limfocytów B.

Wyniki leczenia operacyjnego oceniano po co najmniej rocznym okresie obserwacji na podstawie wizualnej skali analogowej oraz testu irygacyjnego i zmodyfikowanego endoskopowego testu Jones'a. Częściowa poprawa oznaczała co najmniej 50% zmniejszenie nasilenie łzawienia ocenione przez pacjenta w skali analogowej z potwierdzoną testem płukania zachowaną drożnością anatomiczną dróg łzowych. Zmniejszenie dolegliwości o mniej niż 50 % świadczyło o braku poprawy.

Metody badawcze są opisane bardzo obszernie i klarownie i nie budzą żadnych zastrzeżeń. Do przeanalizowania danych wykorzystano odpowiednie metody ich statystycznej oceny.

Rozdział "Wyniki" jest bardzo dobrze zredagowany i nie mam do niego istotnych uwag , a dobrze przedstawione wykresy w tym rozdziale ułatwiają zapoznanie się z wynikami przeprowadzonych badań.

Doktorant wykazał, że po co najmniej rocznym okresie obserwacji całkowite wyleczenie i częściową poprawę, potwierdzoną pozytywnym wynikiem testu irygacyjnego stwierdzono u 91,4% pacjentów, a jedynie u 8,5% nie udało się uzyskać zmniejszenia łzawienia. Spośród analizowanych danych z wywiadu klinicznego (wiek, płeć, czas trwania dolegliwości, dominujący typ dolegliwości), oceny śródoperacyjnej (wielkość woreczka łzowego, grubość jego ściany, zrosty wewnątrz woreczka), badań histopatologicznych i immunohistochemicznych (intensywność włóknienia i nacieki z makrofagów, limfocytów T i B) zależność statystyczną z wynikami leczenia uzyskano jedynie w przypadku występowania dużej intensywności zrostów w woreczku łzowym stwierdzanych śródoperacyjnie ($p=0,029$) oraz płcią leczonych chorych ($p=0,0073$).

Dyskusja jest przeprowadzona w sposób wskazujący na duże doświadczenie kliniczne Doktoranta oraz umiejętność krytycznej analizy uzyskanych wyników. Dyskusja jest prowadzona poprawnie w nawiązaniu do wstępu i celów pracy oraz wszystkich głównych obserwacji wynikających z wykonanych badań. Autor omawia je i analizuje w świetle dobrze dobranej literatury. Uwzględnione zostały przede wszystkim prace opublikowane w ostatnich latach w uznanych czasopiśmie i monografiach.

Na podstawie wnikliwej analizy uzyskanych wyników i ich krytycznej oceny Autor postawił **5 wniosków**, które wynikają z przeprowadzonych badań, są logicznym ich następstwem i pozwalają się odnieść do postawionych celów badawczych. Doktorant wykazał że:

1. W badanej grupie pozytywny wynik leczenia (zmniejszenie dolegliwości o co najmniej

50% i drożność połączenia potwierdzona testem irygacyjnym) operacyjnego osiągnięto w (91,48%) przypadków. Świadczy to o wysokiej skuteczności stosowanej metody z wykorzystaniem płatów śluzówkowych biorąc pod uwagę długi okres obserwacji operowanych pacjentów.

2. Analiza danych z wywiadu chorobowego nie potwierdziła aby wiek pacjenta, czas trwania i rodzaj dolegliwości miały wpływ na wynik leczenia. Wartość prognostyczną co do skuteczności leczenia miała natomiast płeć operowanych (wyniki leczenia kobiet były gorsze niż mężczyzn)

3. Spośród makroskopowych cech woreczka żłowego takich jak jego wielkość, grubość ściany czy wewnętrzne zrosty stwierdzone śródoperacyjnie tylko ta ostatnia okazała się mieć wpływ istotny statystycznie na wynik leczenia operacyjnego. Można spekulować, że nasilony, toczący się przed zabiegiem proces bliznowacenia w obrębie tkanek woreczka żłowego jest kontynuowany po operacji prowadząc do zarośnięcia nowo wytworzonego zespolenia. W związku z tym w celu poprawy skuteczności leczenia u tych chorych należało by rozważyć modyfikację postępowania zarówno śród- jak i pooperacyjnego - zastosowanie stentów do dróg żłowych, nasiętkowe użycie leków antymitotycznych na koniec zabiegu czy częstsze kontrole pooperacyjne z irygacją dróg żłowych.

4. Nie potwierdzono aby intensywność nacieku i rodzaj komórek zapalnych (makrofagi, limfocyty T i limfocyty B) w ścianie woreczka korelowały z wynikiem leczenia.

5. Chociaż nie udało się potwierdzić zależności statystycznej pomiędzy włóknieniem w ocenianym metodą barwienia trichromu a efektem pooperacyjnym, można mówić o pewnej tendencji wskazującej na większą intensywność włóknienia u pacjentów z niepowodzeniem operacyjnym. Prawdopodobnie niska liczebność grupy z niepowodzeniem operacyjnym nie pozwoliła na uzyskanie wyniku świadczącego o zależności statystycznej.

Wnioski wynikłe z przeprowadzonych badań uzupełniają wiedzę na temat czynników sprzyjających wystąpieniu bliznowacenia i nawrotowi zwężenia po operacji przeznosowego endoskopowego zespolenia workowo-nosowego u chorych z niedrożnością dróg żłowych.

Od strony redakcyjnej przedstawiona dysertacja nie budzi zastrzeżeń. Jest wolna od istotnych uchybień merytorycznych. Badania oparte są na odpowiedniej liczbie i rodzaju zebranych danych, których właściwie przeprowadzona analiza dostarcza nowych informacji na temat podejścia do leczenia niedrożności dróg żłowych.

Lek. med. Bartosz Piszczatowski dowiódł dobrego przygotowania do prowadzenia badań naukowych. W części teoretycznej dał dowody dużej wiedzy i znajomości piśmiennictwa, poprawnego myślenia oraz szerokiego rozumienia zagadnień związanych z leczeniem endoskopowym niedrożności dróg żłowych.

Podsumowując można stwierdzić, że dysertacja doktorska lek. med. Bartosza Piszczatowskiego stanowi istotny wkład do literatury i praktyki klinicznej. Określenie czynników mogących mieć wpływ na końcowy wynik leczenia operacyjnego chorych z niedrożnością dróg łzowych przyczynić się może do opracowania bardziej skutecznych sposobów postępowania terapeutycznego. Praca w pełni zasługuje na bardzo pozytywną ocenę .

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r poz.1669 z późn.zm.) tym samym uprawnia do dopuszczenia lek. med. Bartosza Piszczatowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego o co wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'B. Piszczatowski', is located in the lower right quadrant of the page.