



Bydgoszcz, 11.07.2022

Ocena rozprawy doktorskiej **lek. med. Bartosza Piszczatowskiego** pod tytułem **”Ocena stanu zapalnego oraz procesu włóknienia tkanek woreczka łzowego jako czynników prognostycznych leczenia endoskopowego niedrożności dróg łzowych”**.

Niedrożność dróg łzowych mimo, iż nie stanowi odsetkowo znaczącego problemu zdrowotnego w populacji jest bardzo uciążliwym i niedogodnym schorzeniem znacząco pogarszającym jakość życia chorego. Anatomiczne usytuowanie dróg łzowych na pograniczu struktur oczodołu, zatok przynosowych i jam nosa sprawia, że problem niedrożności jest problemem multidyscyplinarnym w leczeniu którego zaangażowani są lekarze okuliści i laryngolodzy. O ile problem niedrożności wrodzonych, wstępujący przede wszystkim u noworodków, ulega samowyleczeniu lub w wyniku zastosowania prostych zabiegów udrożnienia dróg łzowych to niedrożności nabyte stanowią już wyzwanie terapeutyczne i lecznicze. Z uwagi na liczne przyczyny zapalne, urazy, zaburzenia hormonalne, czynniki jatrogenne będące konsekwencją zabiegów w rejonie nosa i zatok przynosowych czy też stosowanej farmakoterapii niedrożność dróg łzowych może wystąpić na różnym poziomie od punktów łzowych poprzez kanaliki do przewodu nosowo-łzowego. Ważnym elementem jest przeprowadzenie dokładnej diagnostyki w celu podjęcia skutecznego leczenia. Mimo dużej skuteczności stosowanych metod leczenia operacyjnego niedrożności dróg łzowych nadal w pewnym odsetku przypadków obserwujemy nawrotową niedrożność i niepowodzenie leczenia.

Wysoce istotnym wydaje się podjęty przez Doktoranta problem próby analizy nasilenia stanu zapalnego i procesów włóknienia woreczka łzowego i ich wpływu na skuteczność endoskopowego leczenia niedrożności dróg łzowych a tym samym określenia potencjalnych czynników niepowodzeń.

UNIwersytet MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU



Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 75 stron zwartej treści i ma typowy układ dla dysertacji naukowych.

We wstępie Doktorant w sposób zwięzły i jasny przedstawił anatomie dróg łzowych oraz fizjologię produkcji i spływania łez, co jest niezbędne w prawidłowym rozumieniu kolejnych podrozdziałów dysertacji. Zwięzłe przedstawił epidemiologię oraz typy niedrożności dróg łzowych z krótką analizą najczęstszych przyczyn oraz dokładnie omówił możliwości diagnostyczne.

W dalszej części autor przedstawia zarys historyczny metod leczenia niedrożności dróg łzowych aby płynnie przejść do metod współcześnie stosowanych w operacjach niedrożności. Dokładnie przedstawił zalety zastosowania technik endoskopowych nad dostępnymi zewnętrznymi, które oprócz braku uszkodzenia pompy łzowej i blizn znacznie skracają czas operacji, zmniejszają dolegliwości bólowe, przyspieszają rekonwalescencję i umożliwiają leczenie współistniejących patologii nosa i zatok. Omawiając techniki leczenia endoskopowego omówił możliwości stosowania płatów, intubacji dróg łzowych, stosowania lasera czy też mitomycyny w celu ograniczenia procesów ziarninowania, bliznowacenia, włóknienia i tworzenia zrostów, które znacząco mogą wpływać na ostateczny efekt końcowy. Przedstawił schemat prawidłowej opieki pooperacyjnej oraz ustosunkował się do potencjalnych przyczyn niepowodzenia leczenia wynikających głównie z nieprawidłowego gojenia lub zastosowania błędnej techniki operacyjnej lub nieprawidłowego rozpoznania przyczyny niedrożności. Na koniec rozdziału Doktorant skupił się na analizie procesu gojenia z nadmiernym i nieprawidłowym włóknieniem jako procesem naprawy na uraz operacyjny, który to proces doprowadza do bliznowacenia, zapalenia i w konsekwencji obturacji wytworzonej dacriocystorinostomii. Dokładnie omówił zachodzące procesy przebudowy podścieliska oraz reakcje komórek zapalnych i reakcje immunologiczne będące podstawą nieprawidłowego włóknienia.

Prezentowana wiedza Doktoranta w tym zakresie daje pełne podstawy by sądzić, że jest gruntownie przygotowany do przeprowadzenia zaplanowanych badań.

Jako cele pracy Doktorant zaplanował:

- ocenę odległych wyników leczenia pacjentów z niską niedrożnością dróg łzowych metodą endoskopową z wykorzystaniem płatów
- analizę danych z wywiadu jak: wiek pacjenta, czas trwania operacji i dominujący typ dolegliwości mogących mieć wpływ na wyniki leczenia



- próbę potwierdzenia zależności pomiędzy makroskopowym obrazem woreczka łzowego i efektem leczenia
- badanie wpływu nacieku wybranych komórek zapalnych w ścianie woreczka na wynik leczenia
- ocenę zależności pomiędzy intensywnością procesu włóknienia w ścianie woreczka a efektem leczenia operacyjnego

Badanie przeprowadzono na grupie 47 chorych operowanych z powodu niedrożności dróg łzowych w Klinice Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy: grupa I - 17 mężczyzn (36,2%) i grupa II - 30 kobiet (63,8%) w wieku 18 do 94 lata. Z badań Doktorant wyłączył pacjentów po wcześniejszych operacjach dróg łzowych, pacjentów z podejrzeniem chorób nowotworowych i ziarniniakowych nosa i zatok, procesów zapalnych oraz chorych z wysoką niedrożnością dróg łzowych. Zabiegi zespolenia workowo-nosowego zostały przeprowadzone przez jednego, doświadczonego operatora z zastosowaniem techniki endoskopowej z płatem okostnowo-śluzówkowym. Podczas zabiegu przeprowadzono kliniczną analizę stanu zapalnego woreczka z oceną wielkości jamy, grubości ścian i obecności zrostów w świetle woreczka łzowego. Wielkość jamy oceniano jako małą <8mm lub dużą >8mm natomiast grubość ściany określano jako małą <0,9mm i dużą powyżej 0,9mm. Zrosty oceniano w skali trzystopniowej: 1 - niewielkie zrosty w dolnej części worka i w okolicy ujścia przewodu, wygląd śluzówki normalny, 2 - zrosty o średnim nasileniu wypełniające 1/4 do 3/4 wnętrza worka, obrzęk śluzówki i zaczerwienienie i 3 - intensywne włóknienie, tkanka bliznowata i włóknista we wnętrzu worka. Pobrane tkanki woreczka poddano analizie histopatologicznej i immunohistochemicznej oceniając komórki zapalne (limfocyty T, B oraz makrofagi) i stopień włóknienia w 4 stopniowej skali. W okresie pooperacyjnym zastosowano standardowy schemat opieki w Poradni laryngologicznej i okulistycznej. Wyniki leczenia oceniano po co najmniej rocznej obserwacji na podstawie wizualnej skali analogowej, testu irygacyjnego i zmodyfikowanego endoskopowego testu Jones'a.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą programu Statistica.

W rozdziale omawiającym wyniki Doktorant przedstawił szczegółowe analizy danych klinicznych badanej grupy, rozmiarów woreczka, grubości ścian i intensywności zrostów. U wszystkich badanych stwierdzono włóknienie ścian woreczka z największym odsetkiem chorych w stopniu umiarkowanym i intensywnym. W analizie immunohistochemicznej Doktorant stwierdził występowanie nacieków limfocytów T w trzech stopniach intensywności oraz nacieku z limfocytów B u części pacjentów w pierwszym stopniu intensywności. Podobnie stwierdził występowanie nacieku z makrofagów we wszystkich stopniach intensywności. W ocenie po roku czasu wg. zało-



zonych kryteriów całkowite wyleczenie uzyskano w 78,72%, częściową 50% poprawę w 12,7%, co łącznie daje 91,42% skuteczność leczenia. U 4 pacjentów (8,5%) nie uzyskano zmniejszenia łzawienia.

W dalszej szczegółowej analizie Doktorant porównał pacjentów u których uzyskano wyleczenia (37 osób) z pacjentami z częściową poprawą i bez poprawy (10 chorych). Z przeprowadzonych analiz statystycznych zaobserwowano gorsze efekty leczenia wśród kobiet vs mężczyźni ( $p < 0.0073$ ), wpływu intensywności stwierdzanych zrostów a efektem wyleczenia ( $p < 0.029$ ). Nie zaobserwowano istotnych różnic statystycznych w analizie pozostałych badanych parametrów a uzyskaniem prawidłowego efektu wyleczenia.

Pragnę stwierdzić, że omawianie wyników badań z uwzględnieniem wielu parametrów klinicznych jest rzeczą niezmiernie trudną. Doktorant to zadanie wypełnił dobrze.

Dyskusja jest rzeczowa i bardzo ciekawa. Doktorant właściwie przedstawiła stan dotychczasowej wiedzy na temat leczenia operacyjnego niedrożności dróg łzowych z wykorzystaniem techniki endoskopowych oraz wpływu nieprawidłowego procesu gojenia z włóknieniem na uzyskiwane efekty końcowe leczenia i w sposób krytyczny skonfrontował z własnymi wynikami badań. Uważam, że prowadzona w sposób problemowy dyskusja świadczy o dużej wiedzy merytorycznej i bardzo dobrym warsztacie naukowym. Zakres i sposób omawianej problematyki świadczy, iż Doktorant gruntownie zapoznał się z omawianymi problemami.

Na podstawie bardzo szczegółowej analizy Doktorant zaproponował ważne, odpowiadające celom pracy wnioski. Z analizy przeprowadzonych badań, jak argumentuje autor konieczne jest rozważenie modyfikacji leczenia z zastosowaniem stentów lub czynników antymitotycznych a procesy włóknienia wymagają dalszych badań na większej populacji.

Piśmiennictwo zawiera 148 pozycji, dobrze dobranych prac opublikowanych w czasopiśmie zagranicznych i krajowych. Pragnę podkreślić, że rozprawa doktorska zawiera również zwięzłe streszczenie w języku polskim i angielskim oraz załącznik zgody Komisji Bioetycznej.

Jedyną uwagą dotyczącą przeprowadzonych badań jest mała liczebność grupy badanej na co sam Doktorant zwrócił uwagę formułując jeden z wniosków. Przedłożona uwaga i drobne uchybienia, głównie stylistyczne, które pozwoliłem sobie omówić z Doktorantem osobiście w żaden sposób nie pomniejszają wartości merytorycznej dysertacji naukowej.



Z ogromną przyjemnością zapoznałem się z treścią pracy i omawianą, tak ważną problematyką. Przedstawioną mi do recenzji pracę oceniam bardzo wysoko. Zaprezentowany materiał, sposób przeprowadzenia badań i prezentacji wyników świadczy, że lekarz medycyny Bartosz Piszczatowski posiada wysokie umiejętności organizacji badań naukowych.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn.zm) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r.

Wnoszę do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza medycyny Bartosza Piszczatowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Paweł Burduk