



**KATEDRA ROZWOJU PIELĘGNIARSTWA
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU
UNIwersytet Medyczny w Lublinie**



Dr hab. n. o zdr. Mariusz Wysokiński
Zakład Podstaw Pielęgniarstwa
Katedra Rozwoju Pielęgniarstwa
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 21.02.2022 r.

Ocena rozprawy doktorskiej

pt. „**Ocena stężenia leptyny w surowicy krwi oraz ekspresji receptora leptynowego w komórkach nowotworowych w korelacji z danymi klinicznymi u pacjentów z rakiem jelita grubego**”

napisanej przez **mgr Sylwię Chłudzińską – Kasperuk**
promotor **dr hab. Jolanta Lewko**


1. Ocena wyboru tematu pracy

Jednym z wielu wyzwań z jakimi musi zmierzyć się system opieki zdrowotnej jest epidemia otyłości. Może ona stanowić czynnik rozwoju wielu chorób m.in. raka jelita grubego. O ile ogólne skutki otyłości zostały już opisane w sposób wystarczający, o tyle mechanizmy molekularne leżące u podstaw jej roli jako czynnika ryzyka pozostają nadal niejednoznaczne. Przykład mogą stanowić badania związku hormonu otyłości – leptyny z rakiem jelita grubego. Istnieją doniesienia w których odnotowywano zarówno dodatnią jak i ujemną korelację między stężeniem leptyny w surowicy, a rakiem jelita grubego. Wydzielanie leptyny uzależnione jest od masy tkanki tłuszczowej, BMI oraz stanu odżywienia. Wyniki wielu badań wskazują, także że leptyna produkowana jest również przez komórki nowotworów złośliwych.

Dlatego konieczne jest prowadzenie dalszych badań, mogą one doprowadzić do rozwiązania kontrowersji oraz opracowania nowych metod diagnozy, oceny czynników

ul. Staszica 4/6
20-081 Lublin
Tel.: 81-448-68-00
Faks: 81-448-68-01
E-mail: katedra.pielęgniarstwa@umlub.pl

WPŁYNEŁO DO DZIEKANATU
Wydziału Nauk o Zdrowiu

dnia 24.03.2022 r. 

ryzika, czy nawet leczenia tych nowotworów. W związku z powyższym przedstawione do recenzji opracowanie naukowe należy uznać za godne polecenia.

2. Ocena formy pracy

Przedstawiona do oceny praca ma formę jednostronnego wydruku komputerowego w twardej oprawie, zawierającego 100 numerowanych stron tekstu (łącznie z załącznikami). W tekście pracy zamieszczono 8 rycin oraz 38 tabel. Lista piśmiennictwa zawiera 116 opisów bibliograficznych.

Struktura pracy jest charakterystyczna dla prac badawczych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Objętość poszczególnych rozdziałów jest adekwatna do ich zawartości. Zostały one napisane w sposób zwięzły i zrozumiały, bez zbędnych powtórzeń. Język pracy odpowiada regułom języka polskiego. Tekst został sformatowany starannie w akapity, z zachowaniem konsekwencji edytorskiej w zakresie wcięć, interlinii i rozmieszczenia tekstu. Zwraca uwagę starannie dopracowana strona graficzna pracy. Ujednolicenia wymaga jedynie sposób tytułowania rozdziałów (zastosowanie kropek lub ich brak w tytule).

Zawarte w pracy tabele i ryciny są graficznie poprawne, opisy ich są umieszczone w sposób przyjęty w naukach medycznych. Zostały ponumerowane w sposób ciągły, odrębnie dla rycin i tabel.

Podsumowując, forma ocenianej pracy spełnia wymagania stawiane oryginalnym pracom badawczym w dziedzinie nauk o zdrowiu.

3. Ocena poprawności rzeczowej

Tytuł rozprawy „**Ocena stężenia leptyny w surowicy krwi oraz ekspresji receptora leptynowego w komórkach nowotworowych w korelacji z danymi klinicznymi u pacjentów z rakiem jelita grubego**” jest zgodny z treścią pracy. Badania zostały przeprowadzone w oparciu o zgodę Komisji Bioetycznej UMB nr R-I-002/397/2018 z dnia 25.10.2018 roku.

W badaniach wzięło udział 61 osób kolejno przyjmowanych do II Kliniki Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2018 – 2020 z rozpoznaniem raka jelita grubego, bez wcześniejszego wywiadu chorób nowotworowych, nie stosujących leczenia hormonalnego. Do badań wykorzystano 1,6 ml surowicy, przechowywanej w temperaturze -80°C do momentu wykonania badań oraz tkankę nowotworową przechowywaną w blokach parafinowych. Grupę porównawczą dla wartości leptyny w surowicy stanowiło 30 pacjentów bez chorób nowotworowych z prawidłową wartością BMI, nie stosujących leczenia hormonalnego oraz 30 pacjentów bez chorób nowotworowych z otyłością I⁰ BMI > 35, nie stosujących leczenia hormonalnego. Kontrolę do oceny ekspresji receptora leptyny w tkance stanowiły wycinki prawidłowej błony śluzowej jelita grubego pobranej od 20 pacjentów z uchyłkami jelita grubego przechowywane w blokach parafinowych. Badanie zostało zrealizowane w ramach projektu MOBIT pt. „Stworzenie referencyjnego modelu Diagnostyki Personalizowanej Guzów Nowotworowych w oparciu o analizę heterogenności guza z wykorzystaniem biomarkerów genomowych, transkryptomu i metabolomu oraz badań obrazowych PET/MRI jako narzędzia do wdrażania i monitorowania terapii zindywidualizowanej”.

W badaniach Doktorantka wykorzystywała również do oceny aktywności fizycznej Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej IPAQ. Ocena stężenia leptyny w surowicy krwi została zbadana za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA (Human Leptin ELISA Kit), a do oceny ekspresji leptyny w tkankach nowotworowych zostały użyte metody immunohistochemiczne.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem testów Kruskala – Wallisa Manna – Whitney`a, współczynnika korelacji rang Spearmana, testu niezależności chi – kwadrat (χ^2) oraz wieloczynnikowej analizy wariancji.

Wnioskowania statystycznego dokonano na poziomie istotności $p < 0,05$. Obliczenia statystyczne wykonano w programie STATISTICA 13 firmy Statsoft.

W ocenie Recenzenta Dysertacja spełnia wymogi poprawności rzeczowej. Badanie zostało starannie zaplanowane i zrealizowane w sposób prawidłowy.

4. Ocena dotychczasowego stanu wiedzy

Autorka rozpoczyna dysertację „Wstępem”, w którym w sposób zwięzły wprowadza w tematykę Dysertacji. Zdaniem Recenzenta mógłby on zostać wzbogacony o podanie celu pracy oraz omówienie kompozycji doktoratu. W kolejnych rozdziałach przedstawia epidemiologię raka jelita grubego, zarówno w odniesieniu do Polski jak również innych krajów. Omawia czynniki ryzyka zachorowania na raka jelita grubego, szczególną uwagę zwracając na styl odżywiania, styl życia, aktywność fizyczną. Przedstawia również zagadnienie diagnostyki obrazowej, patomorfologię, czynniki rokownicze, leczenie oraz terapie celowane w raku jelita grubego. W oddzielnym podrozdziale Doktorantka omówiła rolę leptyny w kontekście raka jelita grubego. Ta część pracy poza walorami poznawczymi również pozwala zrozumieć zarówno wybór tematu Dysertacji (np. str.24), jak i zastosowanych narzędzi badawczych (np. str. 9).

Autorka posługuje się językiem zrozumiałym, zwięzłym oraz wykorzystuje wiele pozycji źródłowych. Zdaniem Recenzenta zachowuje również ostrożność w formułowaniu osądów, czy twierdzeń np. fragment odnoszący się do przedstawienia ograniczeń wskaźnika BMI, czy aktualnego stanu wiedzy odnoszącego się do tematyki Dysertacji.

Podsumowując, ta część pracy wykazuje wysoki stopień opanowania ogólnej wiedzy teoretycznej oraz łatwość poruszania się w omawianym obszarze. W opinii Recenzenta oceniana rozprawa spełnia kryteria istotności i poprawności rzeczowej.

5. Cel pracy, problemy badawcze i hipotezy, metodyka badań

Autorka prawidłowo formułuje cel główny pracy oraz cztery cele szczegółowe i hipotezy badawcze. Zdaniem Recenzenta Doktorantka mogła pokusić się o sformułowanie problemu głównego Dysertacji oraz jasne zdefiniowanie wykorzystanej metody badawczej, technik i narzędzi badawczych. Zdaniem Recenzenta Autorka mogła również przedstawić w oddzielnym akapicie kryteria włączenia i wykluczenia z badań. Brak jest także informacji o wartości współczynnika Alfa Cronbacha kwestionariusza IPAQ.

Procedura badawcza została opisana w sposób wyczerpujący. Metody analiz statystycznych zostały dobrane prawidłowo. Organizacja badań wskazuje na ich przemyślany charakter.

Niewątpliwie też, ten fragment pracy dowodzi oryginalnego podejścia do omawianego zagadnienia, szczególnie w kontekście zestawienia uzyskanych wyników z aktywnością fizyczną badanej grupy.

6. *Prezentacja wyników i dyskusja z wynikami innych badaczy*

Wyniki badań zostały opisane w sposób czytelny i przejrzysty. Zostały one podzielone na podrozdziały. Tekst jest ilustrowany tabelami i rycinami. Wszystkie wyniki przedstawione są w sposób systematyczny. Intersujący jest już sam profil badanej grupy tj. średnia wieku badanych wynosząca 70,5 lat, stwierdzenie nadwagi lub otyłości u 63,9%, oraz deklaracja braku aktywności fizycznej przez 29,5%. Najciekawsze z punktu widzenia Recenzenta są wyniki wskazujące na tendencję do rzadszego występowania dużej ekspresji receptora leptynowego wraz ze wzrostem stopnia TNM. W odniesieniu do mężczyzn Doktorantka stwierdziła, że w przypadku wyższej ekspresji receptora leptynowego występuje też dużo wyższe stężenie leptyny (wartość mediany stężenia leptyny dla umiarkowanej ekspresji receptora leptynowego 3,40ng/ml, zaś dla silnej – 6,23 ng/ml). Wyniki w grupie badanej w przypadku mężczyzn wskazują również, iż wraz z wiekiem stężenie leptyny spada. Wykazano również istotnie statystyczną zależność pomiędzy BMI i stężeniem leptyny w przypadku obu płci. W badanej grupie Autorka nie stwierdziła korelacji stężenia leptyny ze stopniem zróżnicowania histologicznego, przerzutami do węzłów chłonnych, stopniem zaawansowania TNM, wielkością guza, miejscem zamieszkania, występowaniem nowotworów w rodzinie oraz stylem życia uwzględniającym aktywność fizyczną, palenie papierosów, picie alkoholu, spożywanie warzyw, owoców czy mięsa. Nie rozpoznano również korelacji stężenia leptyny z faktem występowania cukrzycy typu II. Interesujące są również wyniki informujące, że stężenie leptyny jest znacznie wyższe w grupie porównawczej niż wśród osób chorych na raka jelita grubego.

Ta część pracy dokumentuje rzetelność oraz umiejętność selekcji treści Doktorantki w opracowaniu bardzo dużej ilości informacji, uzyskanych w trakcie badań. Należy również podkreślić ostrożność mgr Sylwii Chłudzińskiej – Kasperuk w formułowaniu ostatecznych stwierdzeń np. w zakresie przypadkowości wyników (np. str. 42).

W Rozdziale „Dyskusja” Doktorantka umiejętnie odnosi się do wyników uzyskanych przez innych autorów i próbuje dokonać syntezy wyników badań własnych. Przeprowadza szczegółową analizę uzyskanych wyników w odniesieniu do prawidłowo dobranej literatury zarówno polskojęzycznej jak również anglojęzycznej. Jednocześnie potrafi wskazać na ograniczenie badań własnych oraz innych autorów. Ukazuje także kierunki dalszych prac badawczych.

W odczuciu Recenzenta we fragmencie tym brakuje oddzielnego akapitu wskazującego ograniczenia badań oraz ich silnych stron.

Pod względem merytorycznym dobór pozycji piśmiennictwa jest prawidłowy, adekwatny do omawianego tekstu i przyjętej koncepcji badań. Oznaczenia pozycji piśmiennictwa w tekście pracy są jednolite. Z ostatnich 5 lat pochodzi 19 pozycji. Szkoda, że tylko jedna pozycja piśmiennictwa jest polskojęzyczna.

7. Rzetelność, kompletność stawianych wniosków

Wyciągnięte przez Doktorantkę wnioski odpowiadają założonym celom badawczym. Zdaniem Recenzenta mogłyby być napisane w sposób bardziej syntetyczny, co zmniejszyłoby ich ilość.

8. Podsumowanie i wniosek

Podsumowując stwierdzam, że oceniana praca doktorska zatytułowana „**Ocena stężenia leptyny w surowicy krwi oraz ekspresji receptora leptynowego w komórkach nowotworowych w korelacji z danymi klinicznymi u pacjentów z rakiem jelita grubego**” napisana przez **mgr Sylwię Chłudzińską – Kasperuk**:

1. Podejmuje ważną problematykę, w której istnieje faktyczny niedostatek wiedzy naukowej oraz stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

2. Podniesione uwagi w większości mogą być przydatne w dalszym rozwoju naukowym Doktorantki i nie wpływają na ogólną ocenę pracy.
3. Potwierdza przygotowanie Doktorantki do dalszego samodzielnego prowadzenia działalności naukowo – badawczej.

Uważam, że przygotowana przez **mgr Sylwię Chłudzińską – Kasperuk** rozprawa doktorska spełnia wymogi określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2013 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 187 Ustawy z dnia 30 sierpnia 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668).

Wnoszę więc do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

p. o. Kierownika
Katedry Rozwoju Pielęgniarstwa WNoZ
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
dr hab. n. o. zdr. Mariusz Wysokiński

