

Łączna, 29.01.2024

dr hab. n. med. Tomasz Korzeniowski, prof. uczelni
Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Leczenia Oparzeń
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

RECENZJA

02-02-2024

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADY DYSYCYPLIN NAUKI MEDYCZNEJ
Przewodniczący
prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

rozprawy doktorskiej lekarza Małgorzaty Makowskiej
„Okłooperacyjna ocena wybranych laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego we
krwi pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznego oczyszczenia oraz zamknięcia
rany oparzeniowej”

Promotor: dr hab. n. med. Anna Chrapusta

Rozprawa doktorska lekarza Małgorzaty Makowskiej zawiera 123 strony, 27 tabel i 20 ilustracji. Jej przedmiotem jest ocena parametrów stanu zapalnego u oparzonych poddawanych operacjom chirurgicznego oczyszczenia i zamknięcia ran oparzeniowych. Temat rozprawy dotyczy jednego z najbardziej istotnych zagadnień związanych z leczeniem choroby oparzeniowej. Reakcja zapalna i zakażenie występują u wszystkich ciężko oparzonych, będąc najczęstszą przyczyną śmierci i stanowią wyzwanie zarówno w monitorowaniu, jak i leczeniu.

Rozprawa doktorska ma klasyczny układ z podziałem na 7 rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski i streszczenie. Przed wstępem autorka umieściła wykaz zastosowanych skrótów. Pracę zamyka spis tabel, ilustracji i bibliografia.

Doktorantka w pierwszym rozdziale, w oparciu o przegląd piśmiennictwa, wprowadziła czytelnika w temat rozprawy. Rozpoczęła od podania definicji i podziałów oparzenia ze względu na głębokość oraz podała metody szacowania jego rozległości. Przedstawiła wyczerpujące dane dotyczące epidemiologii oparzeń, ze zwróceniem uwagi na obszar występowania, wiek, płeć i wskaźnik śmiertelności w poszczególnych

grupach. Na następnych stronach przedłożyła rys historyczny leczenia oparzeń, skupiając się przede wszystkim na metodach chirurgicznych. Chronologicznie omówiła strategie jakie stosowano dotychczas. Słusznie zwróciła uwagę, że największy postęp w leczeniu oparzeń dokonywał się w wyniku działań wojennych i katastrof oparzeniowych. Kolejny podrozdział dotyczył aktualnie wykorzystywanych technik chirurgicznego usuwania martwicy i sposobów pokrywania ran oparzeniowych. Autorka, poza wykorzystaniem przeszczepów autogennych jako metody z wyboru, wymieniła także aktualnie dostępne materiały o charakterze substytutów skóry i inne produkty stosowane dzięki postępowi bioinżynierii i biotechnologii. W tym miejscu proponuję uzupełnić listę materiałów o biodegradowalną, poliuretanową matrycę NovoSorb® BTM, która ze względu na mniejszą podatność na zakażenie, zyskuje na popularności w pokrywaniu ran oparzeniowych. Pierwszą część wstępu zamykają omówione wskaźniki i skale prognostyczne w oparzeniach.

Na pozostałych stronach rozdziału doktorantka skupiła się na temacie reakcji zapalnej. Przedłożyła molekularne aspekty reakcji miejscowej oraz uogólnionej z podziałem na fazę prozapalną i przeciwzapalną oraz podała definicję zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) z omówieniem przydatności klinicznej tego pojęcia. Następnie wyczerpująco przedstawiła pojęcie sepsy i wstrząsu septycznego, zwracając uwagę na szereg zmian w diagnostyce i leczeniu jakie dokonały się na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat. Podoba mi się jak doktorantka podeszła do tematu sepsy, który mimo wieloletnich, intensywnych badań nadal jest aktualny i ciągle ewoluuje.

Koniec wstępu to rozważania dotyczące odpowiedzi zapalnej indukowanej urazem, który zaburza homeostazę organizmu.

Doktorantka, za cel swojej pracy, przyjęła ocenę wpływu różnych procedur chirurgicznych z zakresu leczenia oparzeń na parametry stanu zapalnego w okresie okołoperacyjnym, biorąc pod uwagę także rozległość i lokalizację rany oparzeniowej, a także długość hospitalizacji.

Rozdział „Materiał i metody” doktorantka rozpoczęła od potwierdzenia zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań, a następnie przedstawiła charakterystykę grupy badanej, na którą składało się 34 oparzonych,

hospitalizowanych w latach 2019-2023 w Małopolskim Centrum Oparzeniowo-Plastycznym w Krakowie, którzy spełnili określone kryteria dotyczące głębokości oparzenia (IIb i III stopień), rozległości oparzenia (20% – 50% powierzchni ciała) oraz wieku (18 – 75 lat). Autorka podała również kryteria wyłączenia, wśród których są choroby towarzyszące istotnie wpływające na odpowiedź immunologiczną. Mam w tym miejscu wątpliwości jakie choroby współistniejące należą do tej grupy. Czy doktorantka miała na myśli stany stricte immunologiczne takie jak pierwotne niedobory odporności czy choroby autoimmunologiczne? W grupie badanej u 9 chorych występowała choroba alkoholowa, u 5 otyłość, a u 2 cukrzyca. Schorzenia te mają również wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego. Dla przykładu zmiany immunologiczne spowodowane otyłością są głównym czynnikiem przewlekłego zapalenia, które leży u podłoża wywołanych przez otyłość zaburzeń metabolicznych. Proponuję uściślić pierwsze kryterium wyłączenia.

W dalszej części rozdziału doktorantka opisała szczegółowo sposób pobierania materiału do badań laboratoryjnych z uwzględnieniem każdego parametru. Opisy uzupełnione zostały zdjęciami analizatorów oraz systemu do podciśnieniowego pobierania próbek krwi żyłnej.

Na koniec autorka wymieniła zastosowane w pracy metody statystyczne.

Rozdział „Wyniki” zawiera szczegółową analizę uzyskanych danych poddanych wnikliwej analizie statystycznej. Na 21 stronach autorka przedstawiła statystyki opisowe, liczne tabele i wykresy prezentujące uzyskane wyniki. Mamy tu do czynienia z pokaźną ilością danych związanych z koniecznością uwzględnienia wielu badanych czynników. Mimo sporej dawki informacji zawartych w tej części rozprawy, rezultaty zaprezentowane są w sposób jasny i przystępny.

W mojej opinii brakującym elementem jest grupa kontrolna. Ocena parametrów zapalnych i ich dynamiki (1h przed, 3h i 9h po) podczas wykonywania jednej z planowych procedur chirurgii plastycznej w porównaniu z zabiegami u oparzonych byłaby wartościowym dopełnieniem badań. Tym niemniej, analiza danych, w tym opracowanie statystyczne to mocne strony rozprawy doktorskiej.

Dyskusja stanowi znaczną część pracy. Na początku autorka w sposób przejrzysty dokonała analizy i przeglądu piśmiennictwa w temacie różnych aspektów i problemów związanych z reakcją zapalną i zakażeniem u oparzonych. Podoba mi się jak doktorantka podeszła do przedstawienia tematu wstrząsu oparzeniowego, ze zwróceniem uwagi na komponentę dystrybucyjną i hipowolemiczną oraz wyjaśnienie skomplikowanych zmian hemodynamicznych jakie zachodzą w przypadku ciężkich oparzeń.

W drugiej części dyskusji autorka skupiła się na omówieniu zagadnień związanych z reakcją zapalną u oparzonych oraz wpływem procedur chirurgicznych na odpowiedź zapalną w okresie okołoperacyjnym. Ta część rozdziału została następnie podzielona ze względu na badane parametry i markery. Jestem pod wrażeniem sposobu w jaki doktorantka interpretuje swoje wyniki i odnosi się do podobnych prac i rezultatów uzyskanych przez innych badaczy. Dyskusja przeprowadzona została w sposób uporządkowany i merytoryczny, dając czytelnikowi wyczerpujące informacje dotyczące każdego z poddanych analizie markerów stanu zapalnego. Na wyróżnienie zasługuje wybór autorki, aby poza rutynowymi oznaczeniami w surowicy białka C-reaktywnego, prokalcytoniny i liczby białych krwinek, w badaniach uwzględnić fibrynogen i haptoglobinę. Szczególnie, że analiza tych markerów pozwoliła wysnuć wnioski o przydatności ich oznaczania w diagnostyce i leczeniu ciężko oparzonych, ze słusznym zastrzeżeniem, że wymaga to rozszerzenia badań i dalszych obserwacji.

Całość przeprowadzonej dyskusji wskazuje na wysokie kompetencje autorki w zakresie omawianego tematu. Na pochwałę zasługuje krytyczne podejście doktorantki do uzyskanych rezultatów i uwzględnienie w dyskusji ograniczeń metody.

Liczba cytowanych i omawianych prac świadczy o wnikliwej znajomości aktualnego piśmiennictwa.

W rozdziale „Wnioski” doktorantka przedstawiła 5 rozbudowanych w podpunkty wniosków, które odpowiadają na postawione cele i zestawiają wyniki recenzowanej pracy.

Rozdział „Piśmiennictwo” zawiera aż 320 pozycji, w znacznej większości zagranicznych publikacji, w tym najnowsze prace. Wybór piśmiennictwa jest właściwy i aktualny.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Małgorzaty Makowskiej odznacza się wysokim poziomem merytorycznym. Po zapoznaniu się ze wszystkimi materiałami stwierdzam, że doktorantka dysponuje znaczną wiedzą i dużym doświadczeniem w zakresie terapii oparzeń, zarówno pod kątem przeprowadzanych procedur chirurgicznych, jak i diagnostyką, monitorowaniem i leczeniem choroby oparzeniowej, szczególnie pod kątem reakcji zapalnej i zakażenia.

Doktorantka posiada umiejętności niezbędne do planowania i realizacji badań naukowych, analizy i interpretacji ich wyników oraz formułowania poprawnych wniosków.

W mojej opinii wyniki badań tej rozprawy mają wydźwięk praktyczny i będą wykorzystywane w codziennej praktyce. Mimo ciągłego postępu, nowoczesnych metod stosowanych w intensywnej terapii czy wczesnej interwencji chirurgicznej, to walka z zakażeniem u ciężko oparzonych nadal pozostaje największym wyzwaniem. Poruszany temat markerów stanu zapalnego i ich monitorowania umożliwi lepszą ocenę dynamiki zmian prowadzących do sepsy i niewydolności narządowej, a tym samym pozwoli na wczesne reagowanie i podejmowanie bardziej trafnych decyzji dotyczących postępowania z oparzoną, szczególnie w okresie okołoperacyjnym. Rozprawa ta jest nowatorska pod kątem wpływu zabiegów oczyszczania martwicy oraz pobierania skóry do przeszczepu na stan zapalny. Kontynuacja badań daje szansę na lepszą identyfikację poszkodowanych o podwyższonym ryzyku powikłań septycznych. Doktorantka słusznie poruszyła niezwykle istotny aspekt nakładania się wielu czynników mających wpływ na zmianę parametrów stanu zapalnego, takich jak choroba oparzeniowa i stan chorego, jatrogenny uraz jakim jest operacja czy wdrożona farmakoterapia. Interpretacja jest trudna a wyniki uzyskiwane przez innych badaczy niespójne. Dlatego poruszona problematyka wymaga kontynuacji i rozszerzenia o wielośrodkowe badania na większej grupie poszkodowanych. Życzę doktorantce aby mogła ten interesujący temat badawczy w swojej pracy naukowej dalej rozwijać.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.). Pozwalam sobie zatem przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, wniosek o dopuszczenie lekarza Małgorzaty Makowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med.
Tomasz Korzeniowski
specjalista chirurgii plastycznej
2500277