



Woh
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
m. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

Katowice, 15.08.2024.

**Recenzja rozprawy na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
lekarz *Karoliny Świerczyńskiej-Mróż*
pt. „Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego”.**

**Katedra i Zakład
Kosmetologii Praktycznej i
Diagnostyki Skóry**

41-200 Sosnowiec,
ul. Jedności 10
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK
dr hab. n. med.
Dominika Wcisło-Dziadecka,
prof. SUM

SEKRETARIAT
kosmetologia@sum.edu.pl

Lekarz Karolina Świerczyńska - Mróż ukończyła studia w 2019 roku na Kierunku Lekarskim Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Po odbyciu rocznego stażu (Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu) rozpoczęła pracę jako lekarz rezydent w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii. Od 2020 do chwili obecnej jest studentką Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra Dermatologii, Wenerologii i Alergologii (stacjonarne studia doktoranckie).

Lekarz Karolina Świerczyńska - Mróż uczestniczyła w międzynarodowej wymianie w latach 2017-2018 - Technische Universität - Faculty of Medicine Carl Gustav Carus Drezno, Niemcy - ERASMUS + Exchange Scholarship. Na Ogólnopolskiej i Międzynarodowej Konferencji Naukowej "Interdyscyplinarne aspekty chorób skóry i błon śluzowych", Warszawa, 2021 i 2022 prace Jej autorstwa zostały wyróżnione i nagrodzone. Natomiast w latach 2020 - 2023 uzyskała liczne stypendia i granty, również o zasięgu międzynarodowym:

- „Dolnośląscy liderzy medycyny” - Europejskie stypendium wspierające doktorantów medycyny.
- Eli Lilly Scholarship 2021 European Academy of Dermatology and Venereology
- Subwencja konkursowa UMW: "Ocena surowiczego stężenia interleukiny 31 neurotrofyny 4 i neurotroficznego czynnika

pochodzenia mózgowego (BDNF) u chorych ze świądem mocznicowym".

- Subwencja konkursowa UMW: "Periostyna i interleukina 13 jako nowe czynniki immunopatogenezy świądu u chorych hemodializowanych."
- Travel Grant International Forum for the Study of Itch (IFSI) za pracę "Determination of Serum Level of IL-31 in Patients Suffering from Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus". Miami, USA.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, International Society of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venerology oraz International Forum for the Study of Itch.

Jest współautorem 8 pełnotekstowych prac opublikowanych w międzynarodowych czasopismach indeksowanych w bazie PubMed, z czego w 4 jako pierwszy autor. Łączny IF tych publikacji jest imponujący i wynosi 23.755, co odpowiada 775 punktom wg punktacji ministerialnej. Doktorantka jest również współautorem 7 doniesień zjazdowych przedstawianych na zjazdach krajowych i zagranicznych (USA, Singapur) i należy podkreślić, iż we wszystkich pracach jest pierwszym autorem.

Świąd to jeden z najczęstszych objawów spotykany w codziennej praktyce dermatologicznej, stanowiący także coraz częściej poważny problem interdyscyplinarny pojawiający się w przebiegu wielu schorzeń między innymi internistycznych czy psychiatrycznych. Istotny problem zarówno dla lekarzy jak i pacjentów stanowi świąd, którego objawy utrzymują się powyżej 6 tygodni. Jest to świąd przewlekły, który wpływa ujemnie na jakość życia chorego, utrudnia codzienne funkcjonowanie, kontakty społeczne, życie rodzinne, zawodowe, seksualne oraz zakłóca sen. Świąd to nieprzyjemne odczucie prowadzące do drapania się. Szczególną jego formą jest świąd mocznicowy występujący u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i dotyczący 37% osób przewlekle dializowanych, wpływając negatywnie na każdy aspekt ich życia oraz odpowiedzialny za wzrost ryzyka śmiertelności w tej grupie chorych. Pomimo toczących się przez ostatnie lata badań jego pełna etiopatogeneza nie została w pełni poznana, a schorzenie to nadal pozostaje wyzwaniem terapeutycznym dla nefrologów i dermatologów. Dlatego z uznaniem należy się odnieść do podjętego w rozprawie doktorskiej zadania, ponieważ wszelkie badania mogą dostarczyć dodatkowych danych i rozwiązań, stąd wybór powyższego tematu pracy doktorskiej uznaję za trafny, a przeprowadzenie badań w tym zakresie za zasadne. Uważam, że temat pracy jest niezwykle aktualny i istotny. Mogę pogratulować Doktorantce wyboru

trudnego tematu pracy doktorskiej wymagającego dużej umiejętności współpracy z badanymi.

Celem pracy doktorskiej było stworzenie nowego, zwalidowanego kwestionariusza - Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial), służącego do oceny świądu mocznicowego w praktyce klinicznej, a także poszukiwanie nowych czynników patogenetycznych świądu mocznicowego u pacjentów poddawanych hemodializom.

Osiągnięcie naukowe „Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego” obejmuje cykl publikacji składających się z czterech prac naukowych - w tym jednej poglądowej, dwóch oryginalnych, jednej dotyczącej walidacji kwestionariusza Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial), o łącznej punktacji IF 12,255 i punktacji MEIN 380 punktów. Doktorantka we wszystkich pracach jest pierwszym autorem. Prace ukazały się w : *Therapeutics and Clinical Risk Management, Advances in Dermatology and Allergology, Toxins (Basel) i Journal of Clinical Medicine.*

Pierwsza praca ma charakter przeglądowy, a jej celem było omówienie i podsumowanie najważniejszych aspektów świądu mocznicowego - epidemiologii, patogenezы oraz terapii. Autorka przeanalizowała bazy danych PubMed, ScienceDirect i Scholar Google, finalnie do analizy włączając manuskrypty pełnotekstowe dotyczące świądu mocznicowego, jego charakterystyki oraz leczenia. Przeglądu dokonano w 2021 roku i stanowi ono bardzo ważne podsumowanie bieżącego stanu wiedzy o tej odmianie świądu.

Druga praca z cyklu dotyczy stworzenia polskiej wersji językowej i walidacji kwestionariusza Uraemic Pruritus in Dialysis Patient (UP-Dial). Doktorantka anglojęzyczną wersję kwestionariusza otrzymała bezpośrednio od autorów w wersji oryginalnej. Uzyskała ich zgodę na tłumaczenie i walidację ankiety. Kwestionariusz został przetłumaczony na język polski zgodnie z międzynarodowymi standardami i sprawdzony przez autorów wersji oryginalnej. Po standardowych procedurach tłumaczenia i weryfikacji przez ekspertów stworzono ostateczną wersję tłumaczonego kwestionariusza. Następnie Autorka dokonała walidacji kwestionariusza na grupie 30 pacjentów przewlekle dializowanych. Kwestionariusz charakteryzował się wysoką spójnością wewnętrzną, powtarzalnością oraz bardzo wysokimi współczynnikami korelacji wewnątrzklasowej. Doktorantka wykazała również silną korelację wyników nowego narzędzia z powszechnie używanymi instrumentami oceniającymi nasilenie świądu. Uważam stworzenie wersji polskiej kwestionariusza UP-Dial za bardzo cenne osiągnięcie, które

niewątpliwe zaowocuje licznymi badaniami i publikacjami z zakresu świądu w przebiegu dysfunkcji nefrologicznych u pacjentów dializowanych.

Dwie kolejne publikacje to prace oryginalne, w których Doktorantka analizujące wyniki oceny stężenia interleukiny 31 oraz toksyn mocznicowych związanych z białkami (wolnego i całkowitego siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu) u pacjentów dializowanych oraz w grupie kontrolnej. Badania prowadzono w latach 2020-2023 w dwóch ośrodkach - w Stacji Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu oraz w Stacji Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu.

W pracy trzeciej Autorka podjęła się oceny poziomu IL-31 w trzech grupach pacjentów: A - pacjentów hemodializowanych z towarzyszącym świądem mocznicowym, B – pacjentów hemodializowanych nie zgłaszających świądu, C - osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną, które odpowiadały wiekiem i płcią pacjentom z grupy badanej i nie miały w przeszłości żadnych chorób związanych ze świądem. Łącznie do badania włączono 175 chorych. Przed dializoterapią u pacjentów została pobrana próbka krwi, w surowicy której oznaczono poziom IL-31 metodą ELISA. Dodatkowo Doktorantka dokonała oceny nasilenia świądu za pomocą skali NRS oraz wykorzystując zwalidowaną polską wersję kwestionariusza UP-Dial. Uzyskała następujące wyniki:

- poziom IL-31 w surowicy był znacząco wyższy w grupie pacjentów dializowanych zgłaszających świąd ($p < 0,001$) w porównaniu do pacjentów dializowanych nieodczuwających świądu
- wykazała ponadto statystycznie istotną różnicę w poziomach IL-31 między pacjentami poddawany dializie z i bez świądu oraz grupą kontrolną
- zauważyła również tendencję w kierunku istotności statystycznej pomiędzy poziomem IL-31, a nasileniem świądu w ciągu ostatnich 3 dni ocenianych za pomocą NRS
- wykazała również, iż u 58% pacjentów z towarzyszącym świądem zakłócał on sen, a zaledwie u 29% osób nie zaobserwowano wpływu świądu na pracę lub naukę, interakcje społeczne czy nastrój.

W czwartym z cyklu artykule Doktorantka podjęła się zbadania toksyn mocznicowych związanych z białkami w grupie 174 pacjentów. Uczestnicy zostali podobnie jak w pracy poprzedniej podzieleni na trzy grupy. Procedura zabezpieczenia materiału biologicznego przebiegła analogicznie. Stężenia toksyn mocznicowych związanych z białkami (wolnego i całkowitego siarczanu indoksyłu i siarczanu p-krezolu) zmierzono za pomocą metody chromatografii cieczowej. Autorka wykorzystała w badaniu skale oceniające świąd: NRS, UP-Dial, ItchyQoL, 4IIQ. Na podstawie przeprowadzonych analiz

lekarz Karolina Świerczyńska - Mróz wykazała, iż stężenie wolnego i całkowitego IS (siarczan indoksyłu) i PCS (siarczan p-krezolu) w surowicy były istotnie wyższe zarówno u pacjentów dializowanych z towarzyszącym świądem, jak i u pacjentów dializowanych bez świądu w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną ($p < 0,001$). Nie potwierdziła natomiast takiej zależności pomiędzy obu grupami pacjentów dializowanych. Nie udało się również wykazać korelacji pomiędzy stężeniem toksyn mocznicowych związanych z białkami w surowicy a nasileniem świądu ocenianym z zastosowaniem skali NRS oraz wykorzystaniem kwestionariuszy Up-Dial, 4IIQ i ItchyQoL, co jest również cenną obserwacją.

Na podstawie przeprowadzonych badań i analiz Doktorantka wysunęła kilka kluczowych wniosków. Niewątpliwie potwierdziła, iż zwiększone stężenie IL-31 w surowicy może przyczyniać się do występowania świądu oraz wpływać na jego odczucie u pacjentów dializowanych. Dodatkowo udowodniła, iż zaburzenia stężeń toksyn mocznicowych związanych z białkami w surowicy pacjentów dializowanych nie odgrywają roli w genezie świądu mocznicowego. Na szczególną pochwałę zasługuje fakt stworzenia polskojęzycznej wersji kwestionariusza UP-Dial, który daje możliwość charakterystyki i oceny świądu mocznicowego w codziennej praktyce klinicznej.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lekarz Karoliny Świerczyńskiej - Mróz stanowi oryginalny i własny wkład Autorki w rozwój wiedzy medycznej.

Rozprawa doktorska lekarz Karoliny Świerczyńskiej - Mróz pt. „Kliniczne i patogenetyczne aspekty świądu mocznicowego” odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz.U.20218 poz.1668).

Reasumując oceniam pozytywnie pracę doktorską, która stanowi interesujące oraz ważne opracowanie. W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Pani Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o

dopuszczenie lekarz Karoliny Świerczyńskiej-Mróż do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się z prośbą do Pani Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o wyróżnienie pracy doktorskiej lekarz medycyny Karoliny Świerczyńskiej - Mróż ze względu na oryginalność, perfekcyjne i rzetelne opracowanie merytoryczne, niewątpliwy aspekt praktyczny wykorzystania wyników w pracy klinicznej oraz nowatorski i wysoki poziom naukowy rozprawy.

Z poważaniem

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Kosmetologii Praktycznej
i Diagnostyki Skóry
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach


dr hab. n. med. Dominika Wcisło-Dziadecka, prof. SUM