

dr hab. med. Aleksander Konturek, prof. UJ  
III Katedra Chirurgii Ogólnej  
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

### OCENA ROZPRAWY

na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Mateusza Głoda  
pt.: „Analiza czynników ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Mateusza Głoda pt.: „**Analiza czynników ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy**” podejmuje fundamentalny problem kliniczny, jakim jest niewydolność aparatu mowy po zabiegach chirurgicznych. Wzrastająca z roku na rok liczba operacji w zakresie szyi, szczególnie w zakresie gruczołu tarczowego w populacji polskiej powoduje, że jakość życia pacjentów stała się nieodzowną składową analizowanych czynników poprawności i skuteczności wykonywanych procedur terapeutycznych. To bardzo dotkliwe w skutkach powikłanie, jakim jest niedowład strun głosowych i zaburzenia powstawania dźwięku warunkuje konieczność usystematyzowania i zdefiniowania tych elementów, których znajomość przed planowanym zabiegiem operacyjnym wpływa na poprawę wyników leczenia, ograniczając istotne dla tych rodzajów zabiegów powikłania. Patrząc na dynamiczny postęp w unowocześnianiu aparatury medycznej i rozwój nowej gałęzi wiedzy łączącej tak ważne elementy anatomii z fizjologią powstawania impulsów nerwowych, ich mioelektrograficznym zapisem oraz co najważniejsze interpretacją należy podkreślić, że prezentowana tematyka w pełni wpisuje się w trend współczesnych badań nad tym zagadnieniem.

Rozprawa doktorska lek. med. Mateusza Głoda powstała w oparciu o materiał kliniczny Ośrodka o uznanym doświadczeniu w zakresie chirurgii tarczycy z zastosowaniem neuromonitoringu, jakim jest Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Wdrażane na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat metody śródoperacyjnego



monitoringu nerwów krtaniowych stały się podstawą do uznania Go za wiodący Ośrodek dydaktyczny i naukowy w tej tak istotnej dziedzinie chirurgii, jakim jest chirurgia tarczycy.

Oceniana praca ma poprawny układ, jest bardzo dobrze usystematyzowana i przejrzysta. Przedstawiony tekst rozprawy „**Analiza czynników ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy**” jest monografią obejmującą 106 stron tekstu, który został podzielony na dziesięć zasadniczych rozdziałów – wprowadzenie, założenia i cel pracy, materiał i metodykę, wyniki, podsumowanie wyników, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim i piśmiennictwo. Ponadto autor zamieścił na początku rozprawy paragrafy obejmujące wykaz użytych w tekście skrótów, spis tabel oraz spis rycin. Tekst został wzbogacony 22 tabelami oraz 11 rycinami przedstawiającymi zagadnienia powiązane z tematem dysertacji. Umieszczenie ich w tekście uważam za w pełni zasadne. Ich analiza wzbogaca jednolity tekst o elementy graficzne i jest przyjazna dla czytającego oraz w zdecydowany sposób ułatwia zrozumienie tematu i jego interpretację. Lek. med. Mateusz Głód przytacza 211 pozycji piśmiennictwa zestawionych w tekście w zmodyfikowanym (indeks górny) standardzie Vancouver. W tym przypadku chciałbym poczynić uwagę, co do zasady budowy rozdziału piśmiennictwo. Zgodnie z najczęściej stosowanym standardem Vancouver piśmiennictwo powinno być przygotowane wg określonego schematu:

- Zapis nazwisk Autorów w zależności od ich liczby: do 4 Autorów Nazwiska i inicjały liter (z kropką lub bez); w przypadku 5 i więcej Autorów – imiona i inicjały pierwszych 3 z uzupełnieniem „et al.” ; podając zakres stron powinien zostać użyty dywiz -, nie półpauza –, która w zapisie jest dłuższa. Skrót czasopism wg Index Medicus oraz zasada, iż po samej nazwie czasopisma następuje rok publikacji, tom i pełny zakres stron, np. 567-569. Przykład z tekstu rozdziału piśmiennictwo – np. pozycja 102: jest 102. Azizi G, Keller J, Lewis M, Puett D, Rivenbark K, Malchoff C. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: A prospective study. Thyroid. Published online 2013.



doi:10.1089/thy.2012.0227. Powinno być: 102. Azizi G, Keller J, Lewis M et al.: Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: A prospective study. *Thyroid* 2013, 23(6):734-740.

W rozdziale tym autor nie ustrzegł się błędów. Brak jednolitego zgodnego z przyjętym standardem schematu prezentacji pozycji piśmiennictwa i w moim odczuciu zbyt duża ich liczba. Co prawda nie ma jednoznacznie określonych standardów dotyczących liczby pozycji cytowani w rozprawie doktorskiej niemniej Międzynarodowy Komitet Wydawców Czasopism Medycznych pod koniec ubiegłego wieku zasugerował, aby liczba pozycji w renowowanych czasopismach dla prac oryginalnych nie wynosiła więcej niż 40 i 60 – dla prac poglądowych. Stąd powyższa uwaga. Zmniejszenie ich liczby do 140-150 pozycji byłoby w pełni uzasadnione. Niemniej należy podkreślić, iż wszystkie pozycje znajdują odzwierciedlenie w pracy i świadczą o bardzo dogłębnej znajomości tematu i nabytej wiedzy przez Doktoranta. Na uwagę zasługuje również fakt, iż tylko 15 pozycji to prace polskich autorów. Ważne w kształtowaniu się wiedzy z zakresu neuromonitoringu niemniej w większości opublikowane w renomowanych czasopismach anglojęzycznych nie piśmiennictwie polskim.

Wprowadzenie to najważniejsze dane dotyczące anatomii gruczołu tarczowego i okolicznych tkanek, epidemiologii i etiologii wybranych chorób tarczycy, diagnostyki schorzeń gruczołu tarczowego, leczenia chirurgicznego z monitorowaniem nerwów krtaniowych oraz zaburzeniami fonacji po operacjach tarczycy. Rozdział przedstawiony został w sposób bardzo czytelny i przejrzysty. Doktorant wykazał się dużą wiedzą w zakresie podjętego tematu badawczego. Z punktu widzenia recenzenta chciałbym poczynić kilka uwag:

- w moim odczuciu zbyt szeroko omówione zagadnienia dotyczące anatomii, epidemiologii, diagnostyki schorzeń tarczycy. Bardzo właściwym sformułowaniem wydaje się być początek podrozdziału „...z chirurgicznego punktu widzenia...”.
- bardzo dobrze i zwięźle opracowane zagadnienia dotyczące leczenia operacyjnego (uwaga: uściślenie zakresu operacji: subtotalna resekcja to



resekcja tarczycy z pozostawieniem ok. 4-8 g tkanki, prawie całkowita to pozostawienie ok. 1 g tkanki (Chomsky-Higgins KC, Nydam TL, McIntyre RC jr. et al.: Thyroid Nodules and Cancer. Abernathy's Surgical Secrets (Seventh Edition), 2018, 271-276.) oraz zaburzeń fonacji.

- właściwe zwrócenie uwagi na problem definicji przejściowego i całkowitego porażenia nerwów krtaniowych ( 6 mcy versus 12 mcy) oraz sposobów identyfikacji przebiegu nerwów.

Lek med. Mateusz Głód, jako cel swojej rozprawy doktorskiej przyjął analizę ryzyka wystąpienia zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy pod postacią porażen strun głosowych oraz udział wybranych czynników, mających istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa ich zaistnienia. Do czynników ryzyka zaliczył: patologie schorzeń tarczycy, doświadczenie operatora, rodzaj zastosowanej procedury operacyjnej, zastosowanie nowych technologii i wpływ czynników demograficznych.

W zaprezentowanej pracy, w oparciu o retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 830 pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu różnych schorzeń gruczołu tarczowego w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2011-2015 przeprowadzono ocenę narażenia na ryzyko uszkodzenia 1500 nerwów krtaniowych wstecznych w grupie 691 kobiet i 139 mężczyzn. Badanie to uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB-280/2020).

Analiza statystyczna zarchiwizowanego materiału została przeprowadzona w oparciu o pakiet Statistica® Pl wersja 13.3 firmy StatSoft. Przeanalizowano wpływ 17 zmiennych niezależnych punkty końcowe badań: Vz1 – Porażenie po operacji – wczesne (PP+PT) (1=57/1443=0); Vz2 – Porażenie po operacji – przejściowe (PP) (1=37/1463=0); Vz3 – Porażenie po operacji – trwałe (PT) (1=20/1480=0). Charakterystykę analizowanych zmiennych w skalach ilorazowych przeprowadzono wyliczając dla nich podstawowe statystyki opisowe: wartość średnią, wariancję, odchylenie standardowe, błąd standardowy, skośność, medianę,



rozstęp, dolny i górny kwartył oraz 95% przedział ufności ( $95\% \pm CI$ ) dla średniej i odchylenia standardowego. Normalności rozkładów tych zmiennych oceniano testem W Shapiro-Willka, przyjmując poziom istotności  $\alpha = 0,05$ . Dla zmiennych w skalach nominalnych, w tym dychotomicznych, wyznaczono tabele liczebności zawierające bezwzględne liczebności surowe oraz procentowy i skumulowany wkład każdej kategorii do danej zmiennej nominalnej. Statystykę  $\chi^2$  Pearsona wykorzystano w analizie wpływu nominalnych zmiennych niezależnych na trzy zdefiniowane punkty końcowe badania. Przy analizie tabel dwudzielczych ( $2 \times 2$ ) wyliczono dodatkowo ilorazy szans OR, przyjmując, jako kategorię wyróżnioną wystąpienie powikłania ( $Vz=1$ ). Analizę z wykorzystaniem regresji logistycznej przeprowadzono dla wszystkich zmiennych – zarówno nominalnych, jak i tych w skalach ilorazowych. Do estymacji parametrów jednoczynnikowej funkcji logistycznej wykorzystano ogólny model liniowy (GLM) Gaussa-Markowa. Estymacji parametrów wieloczynnikowej funkcji logistycznej dokonano minimalizując funkcję straty metodą najmniejszych kwadratów, wykorzystując nieliniowy algorytm Quasi-Newtona i przyjmując za wartości początkowe w zastosowanej procedurze iteracyjnej wyniki uzyskane w analizie jednoczynnikowej. W każdym przypadku wstępną długość kroku dla procedury Quasi-Newtona ustalono, jako  $\Delta\beta = 0,001$ , przyjmując kryterium zbieżności wynoszące  $lim=0,000001$ . W opracowanym modelu metaanalizy wyznaczono dla każdej z analizowanych zmiennych: iloraz szans (OR), jego istotność statystyczną (p), 95% przedział ufności oraz wkład procentowy każdej ze zmiennych w wyjaśnieniu zmienności wariancji modelu. Wykorzystując założenia modelu metaanalizy efektów stałych obliczono wartość oraz istotność statystyczną sumarycznego ilorazu szans OR wynikającą z interakcji między analizowanymi zmiennymi.

Ta strona publikacji jak i zawarte w niej podrozdziały: omówienie wyników – metaanaliza czynników ryzyka zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy oraz podsumowanie wyników przed właściwą dyskusją w pełni ukazuje zaangażowanie Doktoranta jak i umiejętność definiowania problemu, tworzenia zmiennych do



analiz wieloczynnikowych i logicznego, ale w oparciu o dane statystyczne wyciągania wniosków.

Dyskusja przedstawiona przez lek. med. Mateusza Głoda obejmuje 11 stron tekstu, w którym Doktorant odnosi się do najważniejszych elementów założeń, metodyki i uzyskanych wyników. Dyskusja zaprezentowana jest w sposób jasny i przejrzysty a prezentacja zarówno mocnych punktów dysertacji jak i jej ograniczeń w znaczący sposób podnosi ocenę zaprezentowanego rozdziału.

Na podstawie przeprowadzonych badań lek. med. Mateusz Głód formułuje 6 wniosków:

- Obecność wola zamostkowego, jak i objętość tarczycy powyżej 100 ml są najistotniejszymi czynnikami ryzyka porażenia strun głosowych przejściowych, jak i trwałych po operacji tarczycy.
- Bardzo duży, wysoce istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań pooperacyjnych trwałych ma wskazanie do operacji z powodu raka tarczycy, natomiast wskazanie to nie ma praktycznie żadnego wpływu na prawdopodobieństwo występowania porażenia strun głosowych przejściowych.
- Wiek pacjentów powyżej 65 lat oraz wartość BMI świadcząca o otyłości około dwukrotnie zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań pooperacyjnych przejściowych przy jednoczesnym braku wpływu na częstotliwość występowania porażenia strun głosowych trwałych.
- Mężczyźni są około 1,7 razy bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń fonacji każdego typu po operacji tarczycy.
- Operacje wtórne na gruczole tarczowym ponad dwukrotnie zwiększają ryzyko porażenia strun głosowych przejściowych i trwałych w porównaniu do operacji pierwotnych.
- Zastosowanie neuromonitoringu nerwów krtaniowych podczas operacji tarczycy należy uznać za czynnik szczególnie korzystny, ponieważ operacje z wyłączną wizualizacją wzrokową nerwów krtaniowych obarczone były prawie dwukrotnie wyższym ryzykiem porażenia strun głosowych zarówno przejściowych, jak i trwałych.



W podsumowaniu pragnę podkreślić, że wnioski przedstawione przez Lek med. Mateusza Głoda są wnikliwym podsumowaniem celu pracy i naturalną konsekwencją sformułowanych założeń. Wskazują na zrozumienie problemu, poprawne zaplanowanie badania, zastosowanie bardzo wnikliwych metod segregacji statystycznej i sformułowania założeń do analizy wieloczynnikowej. Niewątpliwie po przeczytaniu niniejszego opracowania należy stwierdzić, że czynniki ryzyka uszkodzenia nerwów krtaniowych, choć pozornie dobrze znane nie zostały jak dotąd jasno zdefiniowane. Zarówno dogłębna znajomość anatomii, fizjologii i strategii leczenia operacyjnego pozwala na zredukowanie istotnych niebezpieczeństw w trakcie samego zabiegu operacyjnego. Na pewno, na co zwrócił uwagę również sam Doktorant, brakuje odniesienia się do szerokiego zastosowania neuromonitoringu w operacjach tarczycy. Jego zastosowanie, choć obecnie uległo znaczącej poprawie, wciąż jest niewystarczające. Nie oznacza to, że redukuje możliwość uszkodzenia nerwów do zera, ale w oparciu o znajomość metodyki posługiwania się tą techniką poprawia zarówno wczesne jak i odległe wyniki leczenia chirurgicznego schorzeń tarczycy. Styl i język pracy jest dobry, nazewnictwo medyczne zostało właściwie zastosowane. Skróty użyte w tekście znalazły odzwierciedlenie w załączonych podrozdziałach. Niewielkie błędy edytorskie, interpunkcyjne, pojedyncze literówki nie umniejszają wartości samej dysertacji.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, iż lek med. Mateusz Głód wykazał się umiejętnością zaplanowania i wykonania pracy naukowej oraz przedstawienia wyników badań w sposób jasny i czytelny. Bardzo mocnym jej punktem jest odpowiedni dobór narzędzi statystycznych i konsekwencja w ich wykorzystaniu dla przedstawienia wyników. To stanowi o sile wyciągniętych wniosków i pozwala na swobodne ich cytowanie. Mając na uwadze powyższe stwierdzenia uważam, że zarówno dojrzałość naukowa, samodzielność w podjęciu trudnego tematu w jakże kontrowersyjnej tematyce, jaką są powikłania chirurgiczne, jak i zdolność do prawidłowego zaplanowania i wykonania założeń dają podstawę do stwierdzenia,



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

że „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. 2018 poz. 1668)“.

Na tej podstawie zwracam się z uprzejmą prośbą i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Mateusza Głoda do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Aleksander Konturek

Kraków dn. 03.05.2021r