



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/2898/2022 N
Data: 2022-03-09

Dr hab. n. med. Michał Kukla, prof. UJ
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum UJ
ul. Jakubowskiego 2
30-688 Kraków

VIDI
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCIPLIN NAUK MEDYCZNE
Przedmiotowy
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUK MEDYCZNE	
wpl. dnia	09-03-2022
L. dz. RN-BM/	370/2022

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarz Joanny Sarbinowskiej pt.:” **Rola manometrii przełykowej wysokiej rozdzielczości i specyficznych biomarkerów zapalenia w diagnostyce pacjentów z dysfagią i podejrzeniem eozynofilowego zapalenia przełyku**”.

Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE) jest schorzeniem, którego częstość wzrosła ponad trzydziestokrotnie w ostatnich dwóch dekadach. Przewlekły, postępujący i nawrotowy przebieg choroby o nieswoistych, zależnych od wieku pacjenta objawach, szereguje EoE jako istotny problem kliniczny i główną przyczynę dysfagii nienowotworowej. Dynamiczny rozwój badań nad EoE, znajduje potwierdzenie w wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych, które od pierwszych doniesień o chorobie, aktualizowano aż sześciokrotnie. Najnowsze rekomendacje terapeutyczne i diagnostyczne pochodzą z 2020 r. Określają one EoE jako pierwotne schorzenie przełyku o podłożu immunologicznym, manifestujące się objawami dysfunkcji przełyku pod postacią dysfagii i utykania kęsów pokarmowych, a histologicznie jako przewlekły naciek zapalny z przewagą śródnałnkowych eozynofili. Poznana dotychczas patofizjologia choroby uwzględnia rozwój wyzwalanego w odpowiedzi na działanie reflusu kwaśnego oraz alergenów pokarmowych i wziewnych procesu immunologicznego, który prowadzi do indukcji odpowiedzi Th2-zależnej, wzrostu stężenia cytokin stymulujących migrację wewnątrztkankową i degranulację eozynofili – interleukiny 5 (IL-5), 13 (IL-13) i eotaksyny 3, a także produktów degranulacji eozynofili - głównego białka zasadowego (MBP) i transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Czynniki te zaangażowane są w zwiększenie reaktywności mięśni gładkich, rozwój włóknienia i remodelingu, a w konsekwencji zaburzeń motoryki przełyku. Wpływ działania kwasu solnego, początkowo uważany wyłącznie za mechanizm spustowy rozwoju choroby refluksowej (GERD), poprzez zmniejszenie integralności bariery nabłonkowej przełyku ułatwia ekspozycję na antygen, co z kolei stymuluje rozwój reakcji zapalnej z udziałem eozynofili. Nie bez wpływu pozostaje również samo EoE



**SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE**

na rozwój GERD, prowadząc poprzez włóknienie przełyku i zaburzenia motoryki do wtórnego refluksu.

Związek patofizjologiczny tych dwóch schorzeń uważanych do niedawna za wykluczające się, zmusza do analizy patogenezы powstawania dolnego pierścienia przełyku, zwanego pierścieniem Schatzkiego (SR), który dotychczas wiązany był z reakcją autoochronną organizmu przed narażeniem na aspirację treści kwaśnej, a potencjalnie mógłby być również efektem zaawansowanego procesu zapalnego i fibrostenotycznego prowadzącego do powstawania pierścieni przełyku w przebiegu EoE (tzw. proces trachealizacji). Choć aktualne rozumienie patogenezы EoE sugeruje przypuszczalne znaczenie diagnostyczne biomarkerów reakcji zapalnej z udziałem eozynofilii oraz „złotego standardu” w ocenie zaburzeń motoryki przełyku – manometrii przełykowej wysokiej rozdzielczości (HRM), dotychczas nie udowodniono jednoznacznie roli tych badań w rozpoznawaniu i monitorowaniu schorzenia. W świetle aktualnych wytycznych, na rozpoznanie choroby pozwala tylko wykrycie ≥ 15 eozynofili w polu widzenia przy dużym powiększeniu w wycinkach z błony śluzowej przełyku pobranych podczas ezofagogastroduodenoskopii (EGD), przy jednoczesnym współistnieniu objawów klinicznych EoE i wykluczeniu innych stanów związanych z miejscową lub ogólnoustrojową eozynofilią. Wykonanie panendoskopii z pobraniem wycinków do oceny histopatologicznej jest zatem badaniem obligatoryjnym zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu skuteczności terapii, jednocześnie jest jednak badaniem kosztownym i inwazyjnym, co w wraz z nieustępującymi lub nawracającymi objawami EoE, znacznie obniża poziom jakości życia chorych.

W przypadku EoE celem poszukiwań jest mniej inwazyjne badanie pozwalające cyklicznie monitorować aktywność choroby, unikając jednocześnie powtarzania endoskopii z biopsjami, które są badaniami inwazyjnymi, niepozbawionymi powikłań, a dodatkowo źle tolerowanymi przez chorych. Zaznaczyć należy, że z powodu konieczności wykluczenia ewentualnych zmian nowotworowych przełyku u pacjentów z dysfagią diagnozowanych w kierunku EoE, obecność EGD w algorytmie diagnostycznym choroby na chwilę obecną wydaje się niezaprzeczalne, a ewentualne metody alternatywne mogłyby posłużyć monitorowaniu przebiegu i skuteczności terapii. Według aktualnych danych, nie zidentyfikowano dotychczas metody o dostatecznie udowodnionej użyteczności w korelacji z zaawansowaniem histologicznym. W niniejszej rozprawie doktorskiej zaproponowano zatem ocenę zastosowania stężeń biomarkerów reakcji



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

zapalnej z udziałem eozynofilii: IL-5 i IL-13, eotaksyny 3, MBP i TGF- β 1 oraz HRM, jako metodach opartych na przesłankach patofizjologicznych schorzenia.

Przedstawiona do recenzji rozprawa liczy 87 stron, w tym kopie artykułów włączonych i będących podstawą do rozprawy doktorskiej. Ma ona formę opracowania komputerowego w twardej oprawie. Dysertacja rozpoczyna się streszczeniami w języku polskim i angielskim. Kolejne rozdziały to „*Wstęp*”, „*Cel i założenia pracy*” oraz „*Materiał i metody*”. W kolejnym rozdziale Autorka przedstawia zestawienie, wraz z danymi bibliometrycznymi, artykułów będących podstawą rozprawy doktorskiej. Prace te to:

1. **Sarbinowska JA**, Waśko-Czopnik D. *High-resolution manometry in diagnostics and evaluation of therapy effectiveness in patients with eosinophilic esophagitis – underestimated breakthrough or dead end?* Prz Gastroenterol. 2020;15(1):22-26. doi:10.5114/pg.2019.83793
2. **Sarbinowska J**, Wiatrak B, Waśko-Czopnik D. *Association between Schatzki ring and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(9):1167-1173. doi:10.1097/MEG.0000000000002067
3. **Sarbinowska J**, Wiatrak B, Waśko-Czopnik D. *Association of eosinophil-mediated inflammatory biomarkers with the presence of the Schatzki ring.* Adv Med Sci. 2021;66(2):279-283. doi:10.1016/j.advms.2021.05.004
4. **Sarbinowska J**, Wiatrak B, Waśko-Czopnik D. *Searching for noninvasive predictors of the diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis – the importance of biomarkers of the inflammatory reaction involving eosinophils.* Biomolecules. 2021;11(6):890. doi:10.3390/biom11060890
5. **Sarbinowska J**, Wiatrak B, Waśko-Czopnik D. *Esophageal motility disorders in the natural history of acid-dependent causes of dysphagia and their influence on patients' quality of life – a prospective cohort study.* Int. J. Environ. Res. Public Health 2021; 18(21):11138. doi:10.3390/ijerph182111138

Rozprawa doktorska oparta jest na dwóch pracach poglądowych (prace 1 i 2) i trzech oryginalnych (prace 3, 4 i 5). We wszystkich pracach Autorka jest pierwszym autorem.

Kolejne rozdziały to „*Podsumowanie i wnioski*” oraz „*Bibliografia*”. Ostatni rozdział „*Załączniki*” obejmuje podrozdziały „*Opinia komisji bioetycznej*”, „*Oświadczenia współautorów*” i „*Dorobek naukowy*”.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

We „*Wstępie*” liczącym 2 strony, Autorka wprowadza czytelnika w problematykę będącą przedmiotem dysertacji. Omawia obowiązujące teorie tłumaczące patogenezę EoE, szczególnie zwracając uwagę na czynniki immunologiczne, proces alergiczny i ewentualny udział kwasu solnego, co może sugerować częściową wspólną ścieżkę z chorobą refluksową przełyku. Zwraca uwagę na narastający problem związany ze znacznym wzrostem częstości zachorowań na EoE. Podkreśla konieczność poszukiwania nowych, nieinwazyjnych markerów choroby, zarówno biorących udział w patogenezie jak i tych, które pozwalałyby na monitorowanie choroby i skuteczność leczenia. Stanowi to uzasadnienie podjęcia tematu rozprawy doktorskiej. Krótko omawia poznane do tej pory markery, których wartość diagnostyczną w EoE do tej pory oceniano. Przedstawia także kryteria diagnostyczne EoE. Wstęp znakomicie wprowadza w tematykę, którą obejmują przedstawione prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej i jednocześnie uzasadnia cele i tematykę przeprowadzonych badań.

W rozdziale „*Cel i założenia pracy*” Autorka na początku przedstawia wspólny, przewodni cel projektu badawczego, jakim była ocena korelacji wyników manometrii przełykowej wysokiej rozdzielczości stężeń specyficznych biomarkerów zapalenia (eotaksyna 3, MBP, IL-5, IL-13, TGF- β 1 we krwi obwodowej) z objawami dysfagii, cechami endoskopowymi, histologicznymi i oceną jakości życia u pacjentów z podejrzeniem EoE. Następnie Autorka przedstawia kolejno szczegółowe cele prac wchodzących w skład analizowanej dysertacji.

W rozdziale „*Material i metody*” Autorka przedstawia metody użyte w przeprowadzonych badaniach, określa kryteria włączenia i wyłączenia, sposób oceny stężeń markerów zapalnych i typy kwestionariuszy oceniających jakość życia pacjentów i nasilenie objawów choroby.

Następnie przedstawione są kolejno prace wchodzące w skład monografii. Wzbogacenie rozprawy o dwie prace poglądowe, wraz z metaanalizą pozwala na podsumowanie i usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy w zakresie EoE. Ułatwia jednocześnie dalszą analizę prac oryginalnych. W pracach tych autorka przeprowadza podsumowanie najnowszych doniesień dotyczących patogenezy, możliwości diagnostycznych i terapeutycznych EoE. Zwraca uwagę na potrzebę poszukiwania nowych, prostych, nieinwazyjnych metod przydatnych w ocenie zaawansowania i progresji zmian oraz określeniu patogenezy EoE. Omawia przydatność i zastosowanie niektórych markerów stanu zapalnego oraz toczącego się procesu włóknienia w przełyku.

Praca 1 *High-resolution manometry in diagnostics and evaluation of therapy effectiveness in patients with eosinophilic esophagitis – underestimated breakthrough or dead end?*



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Celem artykułu przeglądowego było przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat miejsca HRM w diagnostyce i monitorowaniu EoE, korelacji wzorców manometrycznych z występowaniem objawów klinicznych i cech endoskopowych. Krytyczna ocena literatury oraz nakreślenie perspektywy dalszych badań, miały stanowić podstawę dalszych rozważań i analiz ujętych w cyklu publikacji.

W artykule Autorka szczegółowo omawia metody i kryteria diagnostyczne EoE, najnowsze poglądy dotyczące patogenez, przydatność HRM w diagnostyce i monitorowaniu EoE. Analiza przeprowadzonych do tej pory badań nie pozwala na jednoznaczne określenie przydatności HRM w diagnostyce EoE, jak również nie wykazała związku z nasileniem zmian chorobowych i obrazem HRM. Ze względu na małą ilość badań, nieliczne grupy badanych, a szczególnie duże zróżnicowanie metodyki, sposobu diagnostyki i ocenianych grup nie pozwala na jednoznaczną ocenę HRM w aspekcie EoE.

Praca 2 Association between Schatzki ring and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis.

Przeгляд systematyczny z metaanalizą przeprowadzono celem oceny ryzyka wystąpienia SR wśród pacjentów z EoE, w porównaniu do populacji bez rozpoznanego EoE. Identyfikacja wszystkich prac badawczych oceniających współwystępowanie EoE i SR miała stanowić wstęp do dalszych analiz nad patofizjologią obu schorzeń i weryfikacją hipotezy o rozwoju SR jako zaawansowanej trachealizacji przełyku w przebiegu EoE.

Analiza nie wykazała związku pomiędzy obecnością i nasileniem zmian w EoE a obecnością SR. Wydaje się, że są to dwa całkowicie niezależne schorzenia, które mogą współwystępować. Obecność pierścienia nie jest związana z rozwijającym się włóknieniem przełyku.

Praca 3 Association of eosinophil-mediated inflammatory biomarkers with the presence of the Schatzki ring.

Celem pracy była ocena stężeń biomarkerów reakcji zapalnej z udziałem eozynofilii: IL-5 i IL-13, eotaksyny 3, MBP i izoformy 1 TGF- β 1 u pacjentów diagnozowanych z powodu dysfagii, u których rozpoznano SR. W artykule tym scharakteryzowano także pacjentów z rozpoznaniem SR w porównaniu z populacją pacjentów bez SR pod względem cech różnicujących GERD i EoE, w tym cech endoskopowych i obciążeń atopowych.

Zwiększenie stężenia TGF- β 1 i MBP wskazuje na zapalną patogenezę pierścienia Schatzkiego, z jednoczesnym udziałem procesu włóknienia. Nie da się jednak jednoznacznie jasno określić, czy pierścieni Schatzkiego jest powikłaniem typowym dla EoE jak i GERD.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Praca 4 Searching for noninvasive predictors of the diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis – the importance of biomarkers of the inflammatory reaction involving eosinophils.

Koncepcją pracy była próba oceny użyteczności biomarkerów surowicy krwi (IL-5, IL-13, eotaksyny 3, MBP i TGF- β 1) w diagnostyce i monitorowaniu EoE poprzez ocenę ich korelacji z występowaniem choroby oraz zaawansowaniem endoskopowym i histopatologicznym u pacjentów diagnozowanych z powodu dysfagii. Istotny wzrost stężeń MBP i TGF- β 1 obserwowano u pacjentów z EoE. Poziomy MBP i eotaksyna 3 korelowały z ilością eozynofili w tkance oraz nasileniem zmian klinicznych. Wyniki potwierdziły przydatność MBP w diagnostyce, eotaksyny 3 w określeniu zaawansowania choroby oraz TGF- β 1 w przewidywaniu rozwoju włóknienia przełyku u pacjentów z EoE.

Praca 5 Esophageal motility disorders in the natural history of acid-dependent causes of dysphagia and their influence on patients' quality of life – a prospective cohort study.

Założeniem pracy była ocena porównawcza wzorców i cech manometrycznych, nasilenia dysfagii zobiektywizowanej kwestionariuszem The Eating Assessment Tool (EAT-10) [18] oraz jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza the Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) [19] w populacji pacjentów z rozpoznaniem schorzeń przełyku zależnych od narażenia na działanie kwasu solnego soku żołądkowego: postaci nadżerkowej choroby refluksowej przełyku (ERD), EoE i SR. Celem pracy było także umiejscowienie zaburzeń motoryki w historii naturalnej tych chorób oraz ocena wpływu ich współwystępowania na kształtowanie jakości życia pacjentów z ERD, EoE i SR.

Wykazano, że obecność SR korelowała z bardziej nasiloną dysfagią. Zaburzenia działania górnego zwieracza przełyku wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów z EoE.

W rozdziale „*Podsumowanie i wnioski*” Autorka omawia cel i założenia pracy oraz zbiorczo analizuje otrzymane wyniki prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.

Na podstawie wyników niniejszego projektu nie wyłoniono jednego biomarkera surowicy o jednoczesnej funkcji predykcyjnej i rokowniczej w EoE, jednak ocena układu biomarkerów oraz ich wzajemnych zależności pozwoliła potwierdzić znaczenie MBP w rozpoznaniu choroby, eotaksyny 3 w przewidywaniu zaawansowania histologicznego i endoskopowego oraz IL-13 i TGF- β 1 w różnicowaniu przebiegu zapalnego i włókniejącego EoE.

W związku z najwyższą oceną nasilenia dysfagii w grupie chorych z SR w projekcie, posłużono się biomarkerami reakcji zapalnej z udziałem eozynofili celem weryfikacji hipotezy o związku



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

SR i EoE, jako konsekwencji zaawansowanego procesu zapalnego prowadzącego do fibrostenozy. Na podstawie wyników obserwacji klinicznych i biochemicznych, nie można jednoznacznie zakwalifikować SR jako wyłącznego powikłania EoE ani GERD. Brak istotnego związku pomiędzy występowaniem SR i EoE w populacji pacjentów dorosłych, stwierdzono również w wykonanym przeglądzie systematycznym z metaanalizą, a obserwowane przypadki współwystępowania SR u chorych z EoE w niniejszym projekcie wskazywać mogą na nakładanie się EoE i postaci nieerozyjnej choroby refluksowej przełyku (NERD).

Podobnie jak w przypadku biomarkerów, na podstawie analiz będących podstawą rozprawy, nie udało się sprecyzować jednoznacznego wzorca manometrycznego przełyku, różnicującego EoE od innych przyczyn dysfagii. Zarówno w przypadku EoE, jak i innych schorzeń kwasozależnych: SR i ERD, obserwowano najsilniejsze dodatnie korelacje z nieefektywną motoryką (ineffective motility – IEM), choć istotność statystyczną uzyskano tylko dla ERD.

Wykazano, że w przypadku EoE, IEM i utrudnienie przepływu żołądkowo-przełykowego (EGJ outflow obstruction) istotnie poprzedzają rozwój schorzenia, natomiast wraz z czasem trwania choroby rozwijał się brak kurczliwości (absent contractility). Przeciwny związek niż w przypadku EoE obserwowano w przypadku ERD - IEM rozwijał się wtórnie do zaawansowania zmian erozyjnych. Obserwacje te mogą sugerować, że obecność zaburzeń manometrycznych poprzedzających rozwój schorzenia niejako determinuje dalszy szlak patogenezy - w przypadku ERD zależnej od działania kwasu, natomiast w EoE także od alergenów pokarmowych, które na skutek zaburzeń motoryki mają przedłużony kontakt z błoną śluzową przełyku zalegając w jego części nadwypustowej. Wbrew przypuszczeniom, na podstawie wyników projektu nie stwierdzono istotnego obniżenia jakości życia mierzonego jako GIQLI całkowite na skutek współwystępowania zaburzeń motoryki w żadnej z badanych grup pacjentów. Natomiast najniższą ocenę jakości życia w porównaniu z pozostałymi grupami chorych z dysfagią uzyskali pacjenci z prawidłowym obrazem endoskopowym i histopatologicznym przełyku.

Autorka zauważa, że przewagą niniejszego projektu nad dotychczasowymi danymi literaturowymi podejmującymi tematykę zastosowania biomarkerów surowicy krwi oraz wzorców motorycznych przełyku w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu EoE był dobór dotychczas rzadko ocenianych lub nieocenianych markerów o potwierdzonym patofizjologicznym związku z EoE. Niewątpliwie istotny jest również prospektywny charakter badania oraz dwukrotna weryfikacja histopatologiczna wycinków pobranych. Autorka zwraca





SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

także uwagę, że duże znaczenie w przeprowadzonych badaniach miał dobór do projektu techniki HRM, w porównaniu do wcześniej stosowanych technik tradycyjnych oraz uwzględnienie w rozpoznaniu EoE najnowszych algorytmów diagnostycznych zawartych w aktualizacji wytycznych.

Doktorantka stwierdza, że na podstawie wyników niniejszej pracy ani dotychczasowych badań nie można wyłonić jednego biomarkera surowicy o plejotropowej funkcji w EoE, ani zidentyfikować swoistego wzorca motorycznego.

Kolejny rozdział to „*Bibliografia*” obejmuje ono 24 pozycje.

Podsumowując, należy stwierdzić, że przedstawiona rozprawa doktorska omawia bardzo ważny problem EoE, którego częstość niestety istotnie wzrosła w ostatnich dwóch dekadach. Jednocześnie diagnostyka tego schorzenia jest trudna i wymaga kompleksowego badania pacjenta. Dodatkowo wciąż niejasny jest mechanizm patogenetyczny choroby i ewentualny związek z chorobami alergicznymi i GERD. Zarówno cel przewodni rozprawy jak i cele, które doktorantka przedstawiła w artykułach będących podstawą rozprawy są jasne i wiążą się z problemem diagnostyki i leczenia EoE. Uzyskane wyniki bez wątpienia mogą być przydatne w stworzeniu zautomatyzowanego algorytmu obejmującego nie tylko stężenie pojedynczego markera, ale wielokrotne oznaczenia kilku biomarkerów z uwzględnieniem ich wzajemnych zależności, a być może jednocześnie z uwzględnieniem wzorców, cech i parametrów manometrycznych, celem poprawy precyzji i indywidualizacji terapii EoE.

Wyniki prac zostały przedstawione w sposób staranny, przejrzysty, logiczny, w oparciu o odpowiednie metody statystyczne. Wnioski formułowane przez doktorantkę są jasne i stanowią podsumowanie uzyskanych wyników, odpowiadając postawionym celom badań.

Wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej należy ocenić bardzo wysoko, szczególnie prac oryginalnych, które wcześniej przeszły przez gęste sito recenzji. Z pewnością wartość podnoszą dodatkowo zamieszczone prace pogładowe, które podsumowują i systematyzują dotychczasową wiedzę. Autorka we wszystkich pracach jest pierwszym autorem. Przedstawione prace, zarówno te oryginalne jak również pogładowe oraz syntetyczny wstęp rozprawy doktorskiej świadczą o dużej wiedzy Autorki w temacie EoE, a także o swobodnym poruszaniu się w poszczególnych aspektach związanych z patogenezą, diagnostyką i leczeniem tego schorzenia.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Część poświęcona syntezie osiągnięcia naukowego nasuwa jednak kilka uwag:

1. Brak oddzielnego podsumowania kolejno przedstawionych artykułów. Autorka przedstawia jedynie cele i założenia prezentowanych artykułów. Wydaje się, że korzystne byłoby krótkie podsumowanie, omawiające wnioski wypływające z poszczególnych, wchodzących w skład rozprawy prac, szczególnie w aspekcie znaczenia omawianych czynników w patogenezie EoE, co odnosiłoby się do tytułu rozprawy. Pozwoliłoby to łatwiejszą interpretację uzyskanych wyników i sformułowanych wniosków.
2. Brak wykazu skrótów. Umieszczenie zestawienia skrótów także ułatwiłoby analizę przedstawionej pracy.
3. Brak omówienia Endoscopic Reference Score. Omówienie tej skali oraz oceny endoskopowej umożliwiłoby łatwiejsze zrozumienie skali, a tym samym ułatwiłoby analizę przedstawionej pracy.
4. Używanie słowa „zwyżka” w aspekcie zmian stężeń analizowanych czynników wydaje się niezgrabne i powinno być zastąpione słowami „wzrost lub zwiększenie”.
5. Użycie terminu „kwas żołądkowy” jest nieprecyzyjne, gdyż dotyczy „kwaśnej treści żołądkowej”, w której znajduje się kwas solny.

Reasumując uważam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Joanny Sarbinowskiej pt.: „Rola *manometrii przełykowej wysokiej rozdzielczości i specyficznych biomarkerów zapalenia w diagnostyce pacjentów z dysfagią i podejrzeniem eozynofilowego zapalenia przełyku*” analizuje ważne aspekty dotyczące patogenezy i diagnostyki EoE. Dysertacja bez wątpienia stanowi istotne uzupełnienie stanu wiedzy w obszarze możliwości diagnostycznych EoE, a przedstawione uwagi w żaden sposób nie obniżają wartości merytorycznej rozprawy. Autorka dysertacji wykazała się skrupulatnością, wnikliwością i rzetelnością, jak również bardzo dobrą znajomością warsztatu badawczego i obecnego stanu wiedzy. Uzyskane wyniki mają nie tylko ważny aspekt poznawczy, ale także aspekt praktyczny. Biorąc pod uwagę powyższe, jak również fakt, iż praca spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14. marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz 595, z późn. zm.), zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Autorki, lekarz Joanny Sarbinowskiej do dalszych



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o przedstawienie wniosku o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.

Dr hab. n. med. Michał Kukła, prof. UJ

Michał Kukła