



Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49

tel. 061 8691 387, fax. 061 8691 690

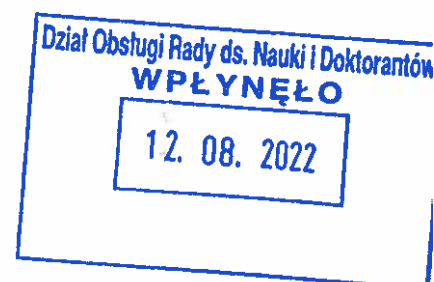
Dr hab.n.med. Jerzy Wójtowicz

Poznań, 09.07.2022r.

Klinika Otorynolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej

Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu



Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Martynty Waniewskiej-Lęczyckiej
pt. „Nowe aspekty molekularne i leczenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych”

napisanej pod kierunkiem naukowym dr hab. n.med. Marioli Popko-Zagor

Klinika Otorynolaryngologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, WUM

1. Ocena wyboru tematu.

Doktorantka w rozprawie doktorskiej podjęła ważny i rozpowszechniony na świecie problem przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Należy podkreślić, że coraz większą rolę przywiązuje się do aspektów molekularnych i na tej podstawie dobieranie odpowiedniej terapii. Związku z tym uważam, że wybór powyższego tematu na rozprawę doktorską uważam za trafny, a samo zagadnienie bardzo aktualne i interesujące z punktu widzenia klinicystów. Doktorantka przedstawiła również określone formy leczenia ambulatoryjnego po zastosowanym uprzednio u chorych leczeniu operacyjnym.

2. Ocena poprawności struktury rozprawy doktorskiej.

Otrzymana przeze mnie rozprawa doktorska zawarta jest na 191 stronach, przedstawiono: wykaz publikacji, słowa klucze, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, załączniki (kopie opublikowanych prac, zgody Komisji Bioetycznej UMP, oświadczenia wszystkich współautorów publikacji). Według mojej oceny dokumenty te **spełniają wymogi formalne** określone w Ustawie z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zmianami Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365, Dz.U. z 2010 r. Nr 96, poz. 620 i Nr 182, poz.1228 oraz Dz. U. z 2011 r. Nr 84 poz. 455).

3. Ocena zawartości merytorycznej.

Doktorantka w swojej pracy doktorskiej przedstawiła klasyfikację przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (PZZP) o oparciu o najnowsze zalecenia Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego z roku 2020. Pozwoliło to na ocenę wnioskowań zawartych w pracy w odniesieniu do aktualnego konsensusu dotyczącego diagnostyki i leczenia zapalenia zatok przynosowych. W podrozdziale dotyczącym patofizjologii przewlekłego zapalenia zatok przynosowych doktorantka w sposób bardzo przejrzysty przedstawia przyczyny oraz czynniki predysponujące: alergia, astma, biofilm, infekcja grzybicza, refluks żołądkowo-przełykowy, niedobory witamin D, zaburzenia mikrobiomu, zaburzenia w budowie anatomicznej jam nosa, odporność wrodzona, zaburzenia bariery nabłonkowej i zaburzenia rzęsek, niedobory odpornościowe, czynniki genetyczne, czynniki epigenetyczne, infekcje wirusowe, czynniki zawodowe i środowiskowe, działanie superantygenów, nadwrażliwość osobnicza na niesterydowe leki przeciwzapalne,

Doktorantka przedstawiła zasady klasyfikację przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (PZZP) w oparciu o wytyczne EPOS 2020 jednakże w swojej pracy podkreśliła, że stanowisko EPOS z 2012 jest uważane w piśmiennictwie światowym za nadal aktualne. W przypadku leczenia PZZP stosowane są również schematy w oparciu o algorytmy wprowadzone przez EPOS 2012. W pracy pokreślono, że klasyfikacja tego schorzenia opiera się na rozróżnianiu dwóch fenotypów: zmian chorobowych z występowaniem zmian polipowych oraz zmian chorobowych bez występowania formacji polipowych, klasyfikacja ta została wprowadzona w

2016 roku w ramach międzynarodowego konsensusu przedstawionego przez AAO-HNS. W dalszej części pracy Doktorantka podkreśliła znaczenie kliniczne wyróżniania innych postaci fenotypów PZZP: schorzeń w przebiegu nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne, bakteryjnego zapalenia w przebiegu mukowiscydozy oraz alergiczne zapalenie zatok przynosowych na podłożu infekcji grzybiczej. Ta ostatnia wymieniona postać PZZP jest bardzo istotna analizując przebieg kliniczny ze względu na diagnostykę, sposoby leczenia oraz prognozowanie stopnia wyleczenia u pacjentów. W pracy swojej Doktorantka odniosła się również do podziału endotypów PZZP z wyszczególnieniem oceny molekularnej. W przypadku leczenia operacyjnego doktorantka stosuje nazewnictwo endoskopowej operacji zatok przynosowych (ang. Endoscopic sinus surgery – ESS), do rozważenia jest wprowadzenie w nazewnictwie określenie funkcjonalnej endoskopowej chirurgii zatok przynosowych (ang. Functional endoscopic sinus surgery- FESS) jako częściej stosowanego w piśmiennictwie. Zwłaszcza, że w treści pracy autorka odwołuje się do znaczenie procedury chirurgicznej jakim jest udrożnienie ujść zatok przynosowych.

Doktoranta w swojej rozprawie podjęła się oceny determinacji genetycznej przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Należy jednak podkreślić, że w przypadku PZZP nie występuje wyraźny wzór dziedziczności jak w przypadku mukowiscydozie. Przytoczone przez Doktorantkę badania wykonane na dużej grupie chorych potwierdziły rodzinne predyspozycje przede wszystkim z PZZP z polipami w przeciwieństwie do PZZP bez zmian polipowatych. Powyższe wstępne badania skłaniają do kontynuowania ich i próbę oceny potencjalnej roli podłoża genetycznego w etiologii PZZP. Mechanizmy epigenetyczne PZZP związane są z działaniem niektórych czynników zewnętrznych, które mają swoje efekty działania poprzez ich częste występowanie, w przypadku PZZP może podkreślić działanie miejscowe w przebiegu zakażenia gronkowcem złocistym lub również długotrwałe działanie związane z nikotynizmem. W przypadku infekcji gronkowcem złocistym podkreśla się negatywne oddziaływanie bakterii na proliferację aktyny poprzez hamujące działanie na sygnalizację GTP-azy Rho w błonie śluzowej jam nosa i zatok przynosowych. Mechanizm ten wykorzystywany jest przez patogen bakteryjny w celu promowania własnej inwazji i proliferacji w nabłonku jam nosa i zatok przynosowych. W rozprawie Doktorantka podkreśliła znacznie receptora programowalnej śmierci limfocytów T1 - PD-1 oraz ligandu PD-L1.

Założenia i cel pracy jest odpowiednio sformułowane, odpowiadające tematyce pracy zawartej w tytule. Doktorantka w pracy wyznaczyła dwa cele, które zostały rozszerzone o pięć

podpunktów. Przedstawione cele główne oraz cele szczegółowe są odpowiednio scharakteryzowane do tematyki pracy.

Materiał wykorzystany w pracy jest prawidłowo wyselekcjonowany, prawidłowo określono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badań. Badania przeprowadzono na grupie 93 pacjentów, 31 kobiet (33%) oraz 62 mężczyzn (67%), wiek pacjentów wynosił w przedziale 18 – 83 lat (średnia 43 lata). Cała grupa badawcza została podzielona na mogą być trzy podgrupy: 1./ 32 pacjentów jak grupa kontrolna, bez cech zapalenia w obrębie jam nosa i zatok przynosowych; 2./ 28 pacjentów z PZZP bez zmian polipowatych w nosie; 3./ 33 pacjentów z PZZP ze zmianami polipowatymi w nosie. Do grupy kontrolnej włączono pacjentów, u których nie stwierdzono zmian zapalnych w obrębie zatok przynosowych, stan ten potwierdzono na podstawie badania endoskopowego jam nosowych oraz badania obrazowego tomografii komputerowej zatok przynosowych. Pacjenci z tej grupy byli zakwalifikowani do leczenia operacyjnego z powodu skrzywienia przegrody nosa lub anomalii w budowie anatomicznej bocznej ściany nosa.

W przypadku dwóch grup pacjentów z PZZP dokonano wyodrębnienia kolejnych bardziej szczegółowych grup w oparciu o ocenę pobranego od pacjentów materiału tkankowego na podstawie oceny badania histopatologicznego zgodnie z kryteriami EPOS 2020 (ilość eozynofili), grupy : 4./ 39 pacjentów z eozynofilowym PZZP; 5./ 19 pacjentów z nie-eozynofilowym PZZP. U trzech pacjentów PZZP nie dokonano teź klasyfikacji ze względu na brak możliwości oceny ilości eozynofili w pobranej śródoperacyjnie tkance od pacjenta. Materiał do badania immunohistochemicznego stanowił pełnej grubości fragment błony śluzowej z okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego pobrany od pacjentów śródoperacyjnie.

Doktorantka w swojej pracy zajęła się oceną efektywności podawania preparatów donosowych, ocena ta została przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od grupy, u których zastosowano leczenie operacyjne techniką FESS, leczenie operacyjne przeprowadzono w okresie 60 – 90 dni przed zastosowaniem proponowanych donosowych preparatów steroidowych. Wprowadzono w tym badaniu przejrzyste kryteria włączenia oraz kryteria wyłączenia do badań. Do badań zakwalifikowano 43 pacjentów, w tym 19 kobiet (44%) oraz 24 mężczyzn (56%), wiek pacjentów wynosił w przedziale 18 – 84 lat (średnia 47 lata). Cała grupa badawcza została podzielona na dwie podgrupy: 1./ 16 pacjentów z PZZP bez zmian polipowatych w nosie; 2./ 27 pacjentów z PZZP ze zmianami polipowatymi w nosie.

Rozpoznanie i kwalifikację do poszczególnych grupy przeprowadzono zgodnie z kryteriami klinicznym EPOS 2012 oraz EPOS 2020 w oparciu o badania dodatkowe obejmujące endoskopię jam nosowych oraz badanie obrazowe tomografii komputerowej zatok przynosowych.

W przypadku badań dotyczących analizy ilości białka PD-L1 w błonie śluzowej jam nosa i zatok przynosowych stwierdzono, że w grupie kontrolnej pacjentów stosujących preparaty glikokortykosteroidowe Doktorantka zaobserwowała pozytywną korelację między ilością białka PD-L1 w jądrach nabłonka błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, a poziomem receptora dla witaminy D (VDR). Analiza potwierdziła statystycznie znamienność najwyższej wartości porównując te dla pacjentów grupy kontrolnej w stosunku do pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych ze zmianami polipowatymi lub bez tych zmian.

W przypadku badań dotyczących ekspresji 1 α -hydroksylazy w korelacji ilości białka PD-L1 zaobserwowano najniższe średnie wartości ekspresji w grupie pacjentów grupy kontrolnej w stosunku do wyższych wartości u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych ze zmianami polipowatymi, natomiast najwyższe wartości uzyskano w grupie pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych bez współistniejących zmian polipowatymi w jamach nosa. W badanych grupach pacjentów nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie korelacji ilości białka PD-L1 w nabłonku oraz gruczołach Bowmana błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z poziomem ekspresji Hscore VDR.

Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono istotną statystyczną pozytywną korelację w grupie pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych ze zmianami polipowatymi między ilością białka PD-L1 w gruczołach Bowmana błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, a poziomem ekspresji Hscore BRM przy użyciu metody barwienia IHC w skali półilościowej oceny wybarwienia. Na podstawie analizy statystycznej nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji ilości białka PD-L1 w badanych grupach z pozostałymi podjednostkami kompleksu SWI/SNF, BRGI oraz BAF155, w pozostałych grupach badanych. Analiza statystyczna potwierdziła, iż najwyższy poziom ekspresji białek kompleksu SWI/SNF był obserwowany u pacjentów w grupie kontrolnej, porównując do grupy z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych bez zmian polipowatych oraz ze zmianami ze zmianami polipowatymi w jamach nosa.

Doktorantka posłużyła się w wywiadzie chorobowym autorską ankietą uzupełniającą dane dotyczące badania przedmiotowego, uwzględniające główne dolegliwości,

współwystępowanie u pacjentów astmy, współwystępowanie innych chorób przewlekłych, alergii oraz informacji odnośnie stosowania przez pacjentów preparatów donosowych glikosteroidowych, doustnych preparatów glikosteroidowych oraz palenia papierów.

W trakcie wykonywania zabiegu operacyjnego pobierano materiał (błona śluzowa) z okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego w celu dalszej diagnostyki histopatologicznej. W przypadku grupy kontrolnej materiał był pobierany z małżowiny nosowej środkowej. Materiał podlegał utrwaleniu w 4% roztworze formaliny i dalszej odpowiedniej obróbce chemicznej. Uzyskane skrawki podlegały ocenie immunohistochemicznej.

W ocenie miejscowej w badaniu laryngologicznym wykonano diagnostykę endoskopową przy użyciu sztywnego endoskopii o kącie widzenia optyki 0 stopni. Podczas badania dokonywano oceny jam nosa zgodnie z parametrami skali Lund-Kennedy.

W przypadku oceny obrazów uzyskanych w tomografii komputerowej zatok przynosowych Doktorantka w ocenie posłużyła się skalą Lund-Mackaya dla oceny stopnia zaawansowania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Materiałem do oceny były obrazy TK zatok przynosowych stosowane w diagnostyce przedoperacyjnej rutynowo stosowanej, badania w protokole obrazów przekroi czołowych w oknie kostnym.

Kolejnym elementem analizowanych przez Doktorantkę w pracy była ocena przez pacjentów ich jakości życia w przebiegu PZZP. Zastosowano ankietę SNOT-22 dotyczącą subiektywnej oceny przez chorego dolegliwości nosowo-zatokowych występujących w okresie ostatnich dwóch tygodni przez terminem przeprowadzanych badań. Doktorantka w swojej pracy zastosowała u pacjentów biorących udział w badaniu autorską ankietę, subiektywną ocenę nasilenia dolegliwości zatokowych poszerzającą zakres formularza SNOT-22.

W badaniach immunohistochemicznych przeprowadzonych na tkankach błony śluzowej zatok przynosowych pobranych od wszystkich badanych pacjentów (n=93) oraz na linii komórkowej ludzkiego raka piersi (linia MDA-MB-231) zastosowano protokołów EnVision FLEX+, Mouse, High pH Detectio Sysytem firmy Dako, Dania.

Ocenę intensywności barwienia immunohistochemicznego oceniano w badanych tkankach pochodzących z zatok przynosowych przy użyciu mikroskopu optycznego (Leica DM2000,

Niemcy), w powiększeniu x400, natomiast ocenę wybarwienia jąder komórkowych nabłonka dokonywano w powiększeniu x630. Ocenę intensywności zabarwienia każdego preparatu błony śluzowej nosa oceniały niezależnie dwie osoby.

W przypadku oceny nacieku eozynofilowego w błonie śluzowej zatok przynosowych stosowano początkowo ocenę w mikroskopii optycznej przy powiększeniu x20, a następnie x100. Dokładną analizę ilościową eozynofili dokonywano przy powiększeniu x400 z zastosowaniem stosownej siatki w okularze. Dodatkowo na podstawie rutynowo wykonywanych badań przez planowanym zabiegiem operacyjnym, u wszystkich pacjentów dokonywano analizy morfologii krwi w celu oceny poziomu eozynofili we krwi obwodowej,0

Wykonana również ocenę nacieku eozynofilowego w błonie śluzowej kompleksu ujściowo-przewodowego oceniając typowe preparaty histopatologiczne w powiększeniu 400x.

Istotnym elementem rozprawy doktorskiej jest podrozdział 7.2.2., w którym oceniono zgłaszane przez pacjentów uwagi co do stosowania preparatów donosowych steroidowych podawanych w różnych formach aplikacji. Należy podkreślić, że zazwyczaj miejscowo działające preparaty steroidowe są podawane w formie konfekcjonowanych aerozoli produkowanych przez wiele firm farmaceutycznych. Doktorantka w badaniach swoich porównała stosowanie technik mniej rozpowszechnionych w leczeniu ambulatoryjnym w przypadku zastosowania steroidów donosowo. Jest to bardzo ważny element rozprawy doktorskiej, gdyż zwraca uwagę na możliwość wybrania innej techniki aplikowania preparatów na błonę śluzową nosa. W przeprowadzonych badaniach jako początkową technikę aplikacji leku przyjęto podawanie glikokortykosteroidów przy użyciu aplikatora MAD (MAD Nasal Intranasal Mucosal Atomization Device, Teleflex, Polska). Jako drugą formę wybrano technikę irygacji jam nosowych przy użyciu urządzeń bardziej stosowanych przez chorych w przypadku oczyszczania jam nosa poprzez przepłukiwanie. Wybrano model FixSin, Solinea, Cieszyn, Polska), przy czym do typowego roztworu chlorku sodu dodawano substancję czynną – glikokortykosteroid. W tej fazie badań Doktorantka nie potwierdziła stosowania w grupie badanej komercyjnych aplikatorów donosowych glikokortykosteroidów będących w ofercie rynkowej. Każdy z uczestników badań wypełniał dodatkową ankietę – Uzupełniający Kwestionariusz dotyczący Miejscowego Podawania Leku

Doktorantka w części 8. WYNIKI przedstawiła w sposób szczegółowy wnioskowanie statystyczne poddając wnioskowaniu wyniki uzyskane dla pięciu grup badawczych: 1/. pacjenci grupy kontrolnej, 2/. pacjenci bez PZZP ze zmian polipowatymi w jamach nosa, 3/. pacjenci z PZZP ze zmianami polipowatymi w jamach nosa, 4/. pacjenci z eozynofilowym PZZP, 5/. pacjenci z nie-eozynofilowym PZZP. Należy podkreślić, że wyniki zostały przez Doktorantkę w pracy bardzo przejrzysto przedstawione w formie zarówno rycin obrazów histochemicznych jak histogramów. Pozwala to na ocenę komentarzy przedstawionych dla poszczególnych analiz i znacznie ułatwia zapoznawanie się z wynikami.

W przypadku oceny stopnia zaawansowania miejscowego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w obrazach tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay stwierdzono istotnej statystycznie różnice między grupą 1/. pacjentów, a grupami 2/. pacjentów i 3/. pacjentów. W przypadku oceny wartości w skali Lund-Mackay potwierdzono występowanie wyższych wartości w przypadku występowania PZZP ze zmianami polipowatymi w jamach nosa. Stwierdzono występowanie wyższych wartości dla skali dla grupy 4/. pacjentów, jednakże w stosunku do wartości dla grupy 5/. pacjentów nie potwierdzono istotności statystycznej.

Porównując średnie wyniki uzyskane w skali SNOT-22 w celu oceny subiektywnego nasilenia dolegliwości w przebiegu PZZP stwierdzono, że nie występują statystycznie istotne różnice między badanymi grupami.

Badając poziom występowania eozynofilii we krwi obwodowej potwierdzono istotne statystycznie różnice między wszystkimi grupami. Najniższy poziom występował w grupie 1/. pacjentów, natomiast najwyższy w grupie 3/. pacjentów.

W rozdziale 8.2. Doktorantka dokonała oceny efektywności podawania preparatów donosowych przy pomocy specjalnych aplikatorów do nosa: MAD (Mucosal Atomization Device) oraz irygacji do nosa (NSI). Analizie poddano informacje pochodzące z wywiadu chorobowego pacjentów. U większości pacjentów potwierdzono współwystępowanie astmy, która występowała istotnie statystycznie częściej w grupie 3/. pacjentów. W grupie 3/. pacjentów występowała również częściej alergia w stosunku do grupy 2/. pacjentów. Bardziej cennymi były wyniki porównujące średnie wartości uzyskanych w skali SNOT-22 w dniu

rozpoczęcia i zakończenia leczenia metodą MAD oraz rozpoczęcia i zakończenia leczenia metodą NSI. Analiza statystyczna wykazała istotnie statystycznie niższe wyniki w skali SNOT-22 po donosowym stosowaniu glikokortykosteroidów przy zastosowaniu metody MAD jak i NSI w porównaniu do wyjściowych wartości przed zastosowanym leczeniem. Natomiast nie potwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach w skali SNOP-22 między obiema metodami podawania nosowego leku. W przypadku uzupełnienia danych o treści zawarte w Uzupełniającym Kwestionariusz dotyczącym Miejscowego Podawania Leku zaobserwowano istotności statystyczne w ocenie dolegliwości towarzyszących stosowaniu glikokortykosteroidów do nosa porównując stosowanie techniki MAD do stosowania techniki NSI w całej grupie pacjentów z PZZP oraz w podziale na podgrupy PZZP ze zmianami polipowatymi oraz PZZP bez zmian polipowatych. Istotności statystyczne dotyczyły następujących dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów: uczucie pełności w uszach, ból uszu, uczucie opóźnionego wyciekania leku z nosa, wystąpienia epizodu zapalenia ucha środkowego. W wykonanej analizie statystycznej nie stwierdzono istotności statystycznej dla grupy stosującej technikę MAD w porównaniu do grupy stosującej technikę NSI dla następujących dolegliwości: podrażnienie błony śluzowej nosa, suchości w jamach nosa, uczucia ściekania leku po tylnej ścianie gardła tuż po jego aplikacji, odczuwania nieprzyjemnego smaku/zapachu po aplikacji leku, występowania dolegliwości bólu/rozpierania twarzy w trakcie aplikacji leku, występowania objawu braku odczuwania smaku i zapachów po aplikacji leku oraz pojawianiem się krwawienia z nosa. Należy jednak podkreślić, że badania potwierdziły występowanie wyższych wartości w trakcie stosowania techniki MAS dla następujących dolegliwości: podrażnienie błony śluzowej nosa, suchość w jamie nosowej, uczucie ściekania leku po tylnej ścianie gardła, odczuwania nieprzyjemnego smaku/zapachu po aplikacji leku. Natomiast badania potwierdziły występowanie wyższych wartości w trakcie stosowania techniki NSI dla następujących dolegliwości: ból/rozpieranie twarzy w trakcie podawania leku, brak odczuwania smaku i zapachów, występowania krwawienia z nosa.

Analiza preferowanej przez pacjentów metody podawania leku nie wykazała istotności statystycznej porównując obie metody podawania leków, 16 pacjentów preferowało NSI, 14 pacjentów preferowało MAD, 11 pacjentów nie widziało różnic w metodach, 2 pacjentów nie było zadowolonych z proponowanej metody aplikacji leku.

W rozdziale 9. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ I DYSKUSJA Doktorantka stwierdziła, że pojawianie się u pacjentów poszczególnych dolegliwości pozwala na ich wyeliminowanie poprzez wybór techniki podawania leku, MAD versus NSI. Dodatkowo podkreśliła, że pacjenci

który woleli stosować NSI w stosunku do MAD tłumaczyli swój wybór łatwiejszą dostępnością aplikatora NSI w aptekach, jak również częściej ta metoda wydawała się dla nich prostsza w użyciu. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka potwierdziła przydatność Kwestionariusz Uzupełniającego jako odpowiedniego zbioru zagadnień dotyczących dolegliwości, które mogą wystąpić w trakcie donosowej terapii glikokortykosteroidami.

W pracy Doktorantka sprecyzowała w dwóch grupach 13 wniosków, tematycznie odpowiadających założonych celów pracy, odpowiadają dwóm celom, w tym 5 celom szczegółowym.

Badania będące podstawą rozprawy doktorskiej dotyczą problematyki niezwykle ważnego problemu laryngologicznego jakim są zmiany zapalne w obrębie zatok przynosowych. Właśnie określenie dalszego postępowania pooperacyjnego w przypadku zastosowania zabiegów operacyjnych nosa i zatok przynosowych jest wiodącym tematem wielu doniesień w piśmiennictwie krajowym oraz światowym. Co należy choremu zaproponować w leczeniu zachowawczym jak również po wykonanym zabiegu endoskopowym FESS jest pytaniem bardzo aktualnym i istotnym w obecnych schematach leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych występujących bez lub ze zmianami polipowatym jam nosa.

4. Ocena wykorzystanych materiałów źródłowych.

Bibliografia w publikacjach jest bogata; przedstawiono 245 pozycji piśmienniczych, Doktorantka wykorzystuje zarówno piśmiennictwo polskie, jak i zagraniczne. Materiały statystyczne są także dobrane dobrze, adekwatnie do analizowanego problemu; są jednolite i nieprzypadkowe.

5. Syntetyczna ocena rozprawy, jej komentarza oraz konkluzja końcowa.

Rozprawa doktorska lek. med. Martynty Waniewskiej-Lęczyckiej stanowi oryginalne rozwiązanie problemu jakim jest diagnostyka i leczenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

Cele zostały zawarte w podrozdziale materiał i metody.

Przedstawiono streszczenie w języku polskim i angielskim oraz cykl publikacji są dobrze dopracowane i dobrane oraz tworzą logiczną całość.

Autorka posiada ogólną, uporządkowaną wiedzę zarówno teoretyczną jak i praktyczną w diagnostyce i leczeniu schorzeń zatok przynosowych oraz pozwala na pozytywną ocenę jej warsztatu badawczego. Autorka wykazała umiejętności selekcji i doboru źródeł adekwatnych do opisywanych zagadnień; dowiodła też, że potrafi stosować metody analizy i syntezy naukowej.

Całość rozprawy doktorskiej świadczy o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Recenzowana rozprawa doktorska lek. med. Martynty Waniewskiej-Łęczyckiej pt. „Nowe aspekty molekularne i leczenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych” **spełnia wymogi ustawowe stawiane pracom doktorskim i wnoszę o dopuszczenie Doktorantki do publicznej obrony.** Jednocześnie chciałbym podkreślić, że Doktorantka dokonała bardzo trafnego doboru tematyki pracy doktorskiej, wszechstronne stosowanie przez Doktorantkę technik histologicznych oraz z zakresu wykorzystania hodowli linii komórkowych pozwala na potwierdzenie pozytywnej oceny jej warsztatu badawczego. Godne podkreślenia jest na bardzo przejrzyste przygotowanie manuskryptu.

01/30/2018
Dr hab. n. med. Jan G. Wójcik
specjalista otolaryngologii
tel. 0501 19-53 00
Jan G. Wójcik