



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Akceptuję
MJS

Szczecin 04.04.2022

Prof. dr hab.n. med. Jerzy Sieńko
Kierownik Kliniki Chirurgii Ogólnej i Nowotworów
Przewodu Pokarmowego Pomorskiego Uniwersytetu
Medycznego w Szczecinie

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Antoniego Bermana
zatytułowanej :**

„Wyniki auto- i alloprzeszczepienia wysp trzustkowych”.

Do recenzji otrzymałem rozprawę, która powstała w oparciu o Regulamin Przewodów Doktorskich Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w zgodzie z §4 pkt.2.2. Zgodnie z przyjętymi zasadami rozprawa stanowi spójny tematycznie zbiór czterech artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym Transplantation Proceedings z Impact Factor wynoszącym 0,959 oraz 40 punktami MNiSW. Sumaryczny IF prac włączonych do cyklu wynosi 3,836 i odpowiednio 160 punktów MNiSW, co wykracza poza stawiane w regulaminie wymogi. Doktorant w dwóch artykułach jest pierwszym i kolejnych dwóch drugim autorem, a procentowy wkład jego pracy w poszczególnych publikacjach wynosi odpowiednio : 55%, 60%,25% i 30%. Dwa artykuły spełniają wymogi publikacji oryginalnej, skonstruowanej w oparciu o wyniki badań własnych. Artykuły zostały omówione w rozprawie autorskiej liczącej 47 stron i 9 rozdziałów. Autor porusza bardzo istotny problem małoinwazyjnego leczenia cukrzycy za pomocą wyizolowanych wysp trzustkowych.

Tytuł rozprawy odpowiada jej zawartości.

Streszczenie przedstawione na siedmiu stronach w języku polskim i angielskim pozwala zapoznać się z istotą pracy.



We **wstępie** Doktorant z dużym entuzjazmem wprowadza czytelnika w ideę małoinwazyjnych procedur związanych z izolacją i przeszczepianiem wysp trzustkowych, wskazując na przewagę nad przeszczepianiem trzustki jako organu w całości. Entuzjazm ten należy jednak nieco ostudzić. Małoinwazyjność zabiegu przeszczepienia wysp trzustkowych zdecydowanie zmniejszająca ryzyko powikłań, ale przy zestawieniu z funkcją przeszczepionego całego narządu, ciągle czyni go procedurą częściowo skuteczną w leczeniu cukrzycy. Oczywiście świat transplantologów, a przede wszystkim pacjenci, żyją nadzieją, że w niedługiej przyszłości metody izolacji i sposoby implantacji wysp trzustkowych zostaną na tyle dopracowane, że skutecznie będzie można w sposób trwały leczyć tą współczesną plagę cywilizacyjną, jaką jest cukrzyca. W dalszej części wstępu Autor sam koryguje swój entuzjazm pisząc : „Przed zakwalifikowaniem pacjenta, tak do allo- jak i autoprzyszczepienia, należy rozważyć zastosowanie innych metod terapeutycznych, o ile mogą one dać lepsze wyniki odległe leczenia oraz mniejsze ryzyko powikłań”. Ze wstępu możemy się również dowiedzieć, że Doktorant uczestniczył we wszystkich procesach izolacji wysp trzustkowych, brał udział w procesie kwalifikacji, przeszczepienia i prowadzenia pacjentów opisanych w przedstawionych publikacjach.

Założenia i cele pracy zostały sprecyzowane jasno i zwięźle w postaci czterech założeń i czterech celów niezbędnych do ich weryfikacji.

Cykl artykułów

Tematy omówione w publikacjach uzupełniają się i są spójnym ciągiem realizującym założenia i cele postawione przez Doktoranta. W pierwszej pracy autorzy w tytule stawiają pytanie, czy po przeszczepieniu wysp trzustkowych potrzebujemy niezależności od insuliny. Za cel postawiono porównanie progresji powikłań cukrzycy u pacjentów oczekujących na przeszczepienie trzustki lub wysp trzustkowych z pacjentami, którzy przeszli allotransplantację wysp. W badanej grupie było 67 pacjentów zakwalifikowanych do wymienionych procedur transplantacyjnych. W grupie tej 19 pacjentom przeszczepiono trzustkę, a 14 wyspy trzustkowe. Artykuł bardzo rzeczowo wprowadza czytelnika w aspekty kwalifikacji pacjentów, proces izolacji wysepek, ich implantacji i stosowania schematów leków immunosupresyjnych.



Badanie wykazało, że pomimo braku uzyskania całkowitej insulinoniezależności procedura przeszczepiania wysp trzustkowych spowalnia progresję wtórnych powikłań cukrzycy. W drugim z serii artykułów omówione zostały wyniki autoprzeszczepienia wysp trzustkowych u pacjentów poddawanych pankreatektomii jako metody leczenia przewlekłego bólu wymagającego stałego przyjmowania opiatów. Procedurze poddano 8 pacjentów. W grupie badanej u 5 pacjentów stwierdzono cukrzycę przed zabiegiem. Pozostałych pacjentów potraktowano jako grupę kontrolną. Pomimo faktu, że pankreatektomia nie należy do zabiegów łatwych w żadnej z grup nie było przypadków zgonów związanych z zabiegiem. U wszystkich natomiast pacjentów zabieg przyniósł zakładany efekt jakim było ustąpienie objawów bólowych. Dobre funkcjonowanie wysepek zaobserwowano u 80% pacjentów w grupę badanej i u wszystkich pacjentów w grupie kontrolnej. W oparciu o uzyskane wyniki autorzy postawili w pełni uprawniony wniosek, że pacjenci z silnym bólem związanym z chronicznym zapaleniem trzustki i pacjenci z cukrzycą z dodatnim stężeniem peptydu C w surowicy powinni być kwalifikowani do zabiegu pankreatektomii z jednoczasową autotransplantacją wysp. Kolejny artykuł jest efektem 4 letniej obserwacji pacjentki z nadciśnieniem wrotnym, u której wykonano autotransplantację wysp trzustkowych do przestrzeni podśluzowej żołądka. 36 letnia pacjentka chorowała na cukrzycę od 6 roku życia. Na dwa lata przed zabiegiem wszczepienia wysp przeszła zabieg przeszczepienia nerki z jednoczasową nieudaną transplantacją trzustki. Zabieg rozpoczęto od podania wlewu z zawiesiną wysp trzustkowych w sposób typowy, czyli do żyły wrotnej. Ze względu na wzrost ciśnienia w tej żyły zabieg przerwano po podaniu 1/3 zawiesiny i podjęto decyzję o implantacji pozostałej części zawiesiny do błony podśluzowej żołądka. Decyzja ta była poprzedzona wcześniejszymi badaniami na modelu zwierzęcym przez zespół, w którym brał również udział Doktorant. Procedura zakończyła się powodzeniem. Zapotrzebowanie pacjentki na insulinę z 60 jednostek na dobę spadło do 15 bezpośrednio po operacji, aby wzrosnąć do 27 po 4 latach. Zaobserwowano również utrzymywanie się dodatniego poziomu peptycydu C, będącego wykładnikiem funkcji wysp trzustkowych, który z poziomu 0,01 ng/ml przed zabiegiem wzrósł do 1,7 ng/ml bezpośrednio po zabiegu, aby utrzymać się na poziomie 0,2 ng/ml po 4 latach.



Kilkuletnia obserwacja pacjentki poddanej procedurze przeszczepienia wysp trzustkowych do błony podśluzowej żołądka wykazała, że jest to procedura bezpieczna, efektywna, dająca dużą szansę redukcji powikłań związanych z cukrzycą. Ostatni z serii artykułów analizuje 1000-dniową obserwację dwóch pacjentów poddanych procedurze implantacji wysp trzustkowych do błony podśluzowej. Opisano przypadki dwójki mężczyzn z silnymi objawami bólowymi w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki na tle alkoholowym. Pacjenci wymagali stałego, długotrwałego podawania opiatów. Decyzja o przeszczepieniu wysp do błony podśluzowej związana była z brakiem możliwości wykonania tej procedury w sposób typowy tzn poprzez wszczepienie do układu wrotnego ze względu na cechy zakrzepicy żyły wrotnej. Obaj pacjenci przebyli dystalną, prawie całkowitą pankreatektomię z zachowaniem dwunastnicy oraz splenektomię. W trakcie jednej procedury, po zamknięciu powłok brzusznych pacjentom za pomocą gastrokopu z kanałem roboczym, podano zawiesinę wysp trzustkowych do przestrzeni podśluzówkowej żołądka. Stężenie peptydu C u obu pacjentów utrzymywało się na zadawalającym poziomie, świadczącym o zachowaniu funkcji sekrecyjnej wysp trzustkowych. Całość badania wykazała, że jest to procedura bezpieczna i może śmiało być alternatywną opcją autotransplantacji wysp u pacjentów z przeciwwskazaniami do przeszczepienia do żyły wrotnej.

Wnioski w liczbie 3 podsumowują wyniki opisane we wszystkich artykułach.

Podsumowanie recenzji

Przedstawiona do oceny rozprawa w formie cyklu publikacji jest wartościowym, oryginalnym opracowaniem. Rola recenzenta w przypadku oceny rozprawy doktorskiej powstałej w oparciu o cykl prac monotematycznych jest zdecydowanie ułatwiona ze względu na wcześniejszą recenzję publikowanych prac przez osoby o renomowanych autorytetach naukowych. Praca dotyczy niezwykle ważnego problemu, biorąc pod uwagę ogromną skalę społeczną jaką są pacjenci chorujący na cukrzycę. Powszechnie stosowane leczenie farmakologiczne jest jedynie objawową metodą leczenia tej jednostki chorobowej.



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Zabieg przeszczepienia trzustki jako całego organu jest zabiegiem trudnym technicznie, niejednokrotnie związany z powikłaniami pooperacyjnymi i wymaga sztywnych kryteriów kwalifikacyjnych zarówno ze strony dawcy jak i biorcy. Ograniczenia te wymuszają poszukiwanie innych skutecznych rozwiązań. Przeszczepienie wysp trzustkowych, które jest metodą zdecydowanie mniej inwazyjną otwiera zupełnie nowe perspektywy dla pacjentów i leczących ich transplantologów. Doktorant brał udział w pracach zespołu Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie od lat są prowadzone są badania w tym obszarze, a wyniki opublikowane w zaprezentowanych artykułach budzą podziw i dają nadzieję na dalszy rozwój tej metody w leczeniu cukrzycy.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.), dlatego wnioskuję o dopuszczenie lek. Andrzeja Antoniego Bermiana do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

1719133
Prof. dr hab. Jerzy Sienko
Specjalista Chirurgii
Ogólnej i Onkologicznej
Transplantolog
Szczecin, kom. 601 733 907