



Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Anna Moniuszko-Malinowska
e-mail: neuroin@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. med. Anna Moniuszko-Malinowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja Rozprawy Doktorskiej lek. stom. Kamila Abeda

pt. „Analiza czynników etiologicznych i odrębności w przebiegu klinicznym u chorych z ropniami mózgu z pierwotnymi ogniskami zakażenia w jamie ustnej.”

Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu chorób jamy ustnej zakażenia zębopochodne nadal mogą prowadzić do ciężkich powikłań neurologicznych. Należą do nich ropnie mózgu i rdzenia kręgowego, których zapadalność szacuje się na 0,4–1,3 przypadku na 100 000 osób rocznie. Schorzenia te wiążą się z istotnym ryzykiem zgonu oraz trwałych następstw neurologicznych. Z tego względu tematyka rozprawy pozostaje aktualna i ma znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne. Praca porządkuje oraz uzupełnia wiedzę dotyczącą zębopochodnych ropni mózgu.

Celem pracy było znalezienie odrębności dotyczących przebiegu choroby, zgłaszanych objawów, współwystępowania chorób przewlekłych, różnic w wynikach badań obrazowych oraz laboratoryjnych w grupie chorych z zębopochodnymi ropniami mózgu w porównaniu do pozostałej grupy pacjentów z ropniami mózgu o innym mechanizmie. Znalezienie takich odrębności ułatwiłoby identyfikację pacjentów z zakażeniami w obrębie jamy ustnej w grupie chorych z ropniami mózgu. Umożliwiłoby to wczesne leczenie ogniska pierwotnego oraz mogłoby mieć wpływ na zastosowaną antybiotykoterapię.

Cele są napisane ogólnie, ale są zrozumiałe i jednoznaczne. Wyrażne uzasadnienie praktyczne celów wynika też z faktu, że dotychczasowe dane dotyczące ropni zębopochodnych są rozproszone i pochodzą głównie z opisów serii przypadków.

Badaniem retrospektywnym objęto grupę dorosłych chorych z rozpoznaniem ropniem mózgu, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych dla Dorosłych Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego w okresie od 1.01. 2004 roku do 12.12. 2023 roku, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej o numerze AKBE/157/2023.

Przedstawiona rozprawa na stopień doktora ma układ typowy dla opracowań w postaci monografii. W skład pracy przygotowanej przez Doktoranta wchodzi następujące rozdziały: Wykaz skrótów, Wstęp, Cele pracy, Metodyka badania, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie, Abstrakt, Piśmiennictwo, Wykaz tabel, Wykaz wykresów, Opinia Komisji Bioetycznej. Układ pracy jest prawidłowy i przejrzysty, a kolejność rozdziałów odpowiada logice prowadzonego postępowania badawczego.

Wstęp napisany jest bardzo obszernie i kompleksowo. Doktorant przedstawił stan wiedzy dotyczący ropni mózgu, z uwzględnieniem epidemiologii, etiologii, diagnostyki i leczenia oraz powikłań i rokowania. Na szczególną uwagę zasługuje podrozdział 2.11. „Diagnostyka ognisk infekcji w jamie ustnej”, który doskonale wprowadza do tematyki doktoratu, łącząc stomatologię z chorobami zakaźnymi.

Następnie Doktorant szczegółowo opisuje materiał badawczy, podkreślając podział według kryteriów włączenia do badania na grupy - badaną (35 pacjentów z ropniami mózgu o etiologii zębopochodnej) oraz kontrolną (131 pacjentów z ropniami mózgu o etiologii niezwiązanej z jamą ustną). Warto się zastanowić czy nie powinno się używać słowa „Grupa porównawcza”, a nie kontrolna, gdyż tę grupę stanowiły też osoby chore. Ponadto, uwagę zwraca spostrzeżenie Doktoranta dotyczące różnic znajdowanych u chorych z marskością wątroby: „Warto zaznaczyć, że marskość wątroby występowała jedynie u osób z grupy badanej, przy czym dotyczyło to tylko dwóch pacjentów. P-value wynoszące 0,043 wskazuje na istotne różnice między grupą badaną a kontrolną w częstości występowania tej choroby”. W jaki sposób Doktorant wyjaśnia te różnice? Doktorant podaje, że w pracy nie uwzględniano pacjentów z ropniami mózgu powiązanych z ciałami obcymi np. stymulatory mózgu, zastawka komorowo-otrzewnową, ale nie uzasadnia dlaczego.

Mocną stroną metodyki jest długi - dwudziestoletni okres obserwacji. W pracy należałoby jednak uwzględnić, że w tym czasie zmieniały się standardy diagnostyczne i terapeutyczne, w tym techniki neuroobrazowania, metody diagnostyki mikrobiologicznej, dostępność konsultacji stomatologicznych, strategie neurochirurgiczne, zasady antybiotykoterapii oraz jakość dokumentacji elektronicznej. Zmiany te mogły wpływać na sposób rozpoznawania i leczenia chorych, a tym samym na uzyskane wyniki.

Metody statystyczne są prawidłowo dobrane i adekwatne do celów, brakuje jednak analizy wieloczynnikowej, która mogłaby pokazać niezależne czynniki związane z etiologią zębopochodną, a przy kluczowych różnicach warto byłoby raportować nie tylko p-value, ale

również miary wielkości efektu (np. OR z przedziałem ufności, różnice median z 95% CI). W metodach zapisano, że poziom istotności przyjęto jako $p = 0,05$. Poprawny zapis powinien mieć postać $p < 0,05$. Nie wskazano, jak badano normalność rozkładu.

Godne uwagi jest podanie informacji w jaki sposób porównywano wyniki między grupami o małej liczebności grup, np. po transplantacji, po przebytych zawale, chemioterapii.

Wyniki przedstawiono w sposób uporządkowany i czytelny. Podczas publicznej obrony warto jednak odnieść się do następujących kwestii:

- dla lokalizacji czołowej w tabeli i streszczeniu podano $p = 0,018$, natomiast w dyskusji $p = 0,081$;
- nie zostało zdefiniowane określenie „duży ropień” czy „miernie podwyższone CRP”;
- część porównań dotyczących leczenia i powikłań może wynikać z wielkości ropnia, jego lokalizacji i decyzji klinicznych, a nie bezpośrednio z etiologii.

Autor podaje jaki wpływ miały ograniczenia jakie napotkał podczas pracy, jakimi są retrospektywny charakter badania oraz relatywnie niewielka liczba wyizolowanych drobnoustrojów z aspiratu ropnia mózgu, PMR i krwi. Należy rozwinąć także inne ograniczenia wynikające jednośrodkowego charakteru oraz złożonej, częściowo klinicznej klasyfikacji etiologii zębopochodnej. U części pacjentów rozpoznanie tej etiologii opierało się przede wszystkim na wykluczeniu innych źródeł zakażenia i stwierdzeniu aktywnego ogniska w jamie ustnej, bez mikrobiologicznego potwierdzenia stanowiącego złoty standard.

Dodatkowym ograniczeniem jest relatywnie mała liczebność grupy zębopochodnej (35 osób), co zmniejsza moc statystyczną przy rzadziej występujących zmiennych i utrudnia stosowanie bardziej złożonych statystycznych modeli wieloczynnikowych. Należy ponadto uwzględnić ryzyko błędu selekcji: włączenie wyłącznie pacjentów z kompletną dokumentacją mogło preferencyjnie objąć osoby poddane szerszej diagnostyce, w tym diagnostyce stomatologicznej.

Dyskusja napisana jest dojrzałe i bardzo szczegółowo. Autor prawidłowo konfrontuje uzyskane wyniki z doniesieniami innych badaczy.

Wnioski są krótkie i klinicznie ukierunkowane, lecz nie obejmują w pełni celu rozprawy. Cel zakładał ocenę przebiegu choroby, objawów, chorób przewlekłych, wyników badań obrazowych oraz laboratoryjnych. Tymczasem wnioski nie informują wyraźnie czy wykazano odrębności dotyczące chorób współistniejących, które cechy nie różniły grup badawczych, czy przebieg i wyniki leczenia były odmienne, czy śmiertelność lub czas hospitalizacji różniły się. Wnioski powinny kolejno odnosić się do poszczególnych pytań

badawczych i obejmować także wyniki bez istotności statystycznej, jeżeli są istotne dla oceny założonych celów.

Modyfikacji wymaga wniosek 2, który jest biologicznie zasadny, ale częściowo tautologiczny, ponieważ obecność takich drobnoustrojów była jednym z kryteriów kwalifikacji do grupy zębopochodnej. Powinien zostać przedstawiony jako element definicji lub potwierdzenia etiologii, a nie jako wynik niezależnie wykazany w badaniu.

Piśmiennictwo składa się z 126 starannie przedstawionych, aktualnych, ale też historycznych, ważnych pozycji, w większości zagranicznych.

Praca napisana jest starannie, praktycznie nie zawiera błędów edytorskich, poza uwagą, że naukowe (łacińskie) nazwy rodzajowe i gatunkowe bakterii piszemy kursywą.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartość dysertacji. Do najważniejszych walorów rozprawy należą jej znaczenie praktyczne, materiał obejmujący niemal 20 lat, szeroki zakres analizowanych zmiennych oraz zastosowanie dokładnego testu Fishera w porównaniach małych grup. Praca łączy perspektywę chorób zakaźnych i stomatologii, a jej wyniki mogą wspierać postępowanie kliniczne u pacjentów z ropniami mózgu.

Podsumowując, uważam, że rozprawa doktorska lek. stom. Kamila Abeda zatytułowana „Analiza czynników etiologicznych i odrębności w przebiegu klinicznym u chorych z ropniami mózgu z pierwotnymi ogniskami zakażenia w jamie ustnej” jest solidnym i wartościowym opracowaniem naukowym. Jest to praca, która łączy aspekty kliniczne i edukacyjne oraz dostarcza cennych, przydatnych wniosków, które mogą być wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej. Wnioski dotyczące konieczności systematycznego uwzględniania jamy ustnej jako potencjalnego ogniska zakażenia u pacjentów z ropniem mózgu oraz znaczenia interdyscyplinarnej współpracy (specjalista neurochirurgii, chorób zakaźnych, neurologii, radiologii, stomatologii/chirurgii szczękowo-twarzowej) wydają się dobrze ugruntowane w przedstawionych danych i piśmiennictwie.

Nie mam wątpliwości, że lek. stom. Kamil Abed osiągnął stopień dojrzałości naukowej upoważniający go do ubiegania się o stopień doktora.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. stom. Kamila Abeda do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. Anna Moniuszko-Malinowska
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista chorób zakaźnych
medycyna morska i tropikalna