

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Patrycji Sosnowskiej

„Leczenie jedno- i wieloetapowe choroby Hirschsprunga u dzieci w materiale własnym Katedry i Kliniki Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej w Poznaniu”

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 11 października 2017 o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy doktorskiej mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Oceny dokonano na podstawie przedstawionych do recenzji prac, które stanowią tematyczną całość. W skład tego materiału wchodzi 4 publikacje w języku angielskim, we wszystkich doktorantka jest pierwszym autorem:

1. Patrycja Sosnowska, Michał Błaszczński: A 15-Year experience with the one-stage surgery for treatment of Hirschsprung's disease in newborns, infants and young children. *Indian J Surg* 2015; 77(3): 1109-1114. IF – 0,353, MNiSW – 15.
2. Patrycja Sosnowska, Michał Błaszczński, Sebastian Moryciński, Witold Porzucek, Przemysław Mańkowski: Are there any factors, influencing the course of a multi-stage treatment in Hirschsprung's disease?. *Gastroenterology Rev* 2016; 11(2):131-135. MNiSW – 15.
3. Patrycja Sosnowska, Michał Błaszczński, Sebastian Moryciński, Przemysław Mańkowski: Analysis of outcomes after surgical correction for Hirschsprung's disease. Are the long-term results of the transanal and transabdominal pull-through operations equally satisfying for children and their parents? *Indian J Surg* 2017 DOI: 10.1007/s12262-017-1671-6. IF – 0,256, MNiSW – 15.
4. Patrycja Sosnowska, Michał Błaszczński, Sebastian Moryciński, Przemysław Mańkowski: Definitive surgery for Hirschsprung's disease under 4 months of age is associated with long-term complications: a cohort study. *Pediatr Pol* 2017 DOI: 10.1016/j.pepo.2017.06.003 MNiSW – 15.

Dwie prace zostały opublikowane w czasopismach zagranicznych ze wskaźnikiem oddziaływania IF, kolejne dwie w czasopismach polskich z punktacją MNiSW. Łączną punktacją MNiSW cyklu prac wynosi 60 pkt. a wskaźnik cytowań IF 0,609.

Recenzowany materiał analizowano w zakresie wartości celu badawczego, poprawności metodycznej, redakcji przedłożonej pracy, znaczenia klinicznego i praktycznego wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz.

Choroba Hirschsprunga nadal stanowi duże wyzwanie dla chirurgów dziecięcych i pediatrów. Mnogość objawów, trudności diagnostyczne dotyczące zwłaszcza różnorodności obrazu patomorfologicznego oraz brak jedynej skutecznej metody leczenia operacyjnego powodują, że ta jednostka chorobowa jest stałym tematem dyskusji w środowisku chirurgów dziecięcych. W ostatnich latach dużą popularność zyskała jednoetapowa technika operacyjna TEPT (*Transanal endorectal pull-*

through), której wyniki, a zwłaszcza efekt kosmetyczny zabiegu, są bardzo zachęcające do jej stosowania. Pojawiają się jednak publikacje omawiające wady tej techniki. Nadal stosowane są metody z dostępem brzuszny, otwartym lub laparoskopowym, lub kombinacja dostępu brzusznego i techniki TEPT. Ponadto często stan pacjenta wymusza leczenie etapowe z pierwotnym wyłonieniem przetoki jelitowej. Decyzja o technice leczenia operacyjnego zależy więc od wielu czynników takich jak: stan i objawy kliniczne pacjenta, wiek pacjenta, długość odcinka bezzwojowego, preferencje chirurga. Nadal brak jednej techniki operacyjnej, którą można uznać za „złoty standard” w leczeniu choroby Hirschsprunga.

W związku z powyższymi uwagami należy uznać, że Doktorantka podejmuje w swojej dysertacji temat stale aktualny, ważny, budzący wiele dyskusji i kontrowersji.

Przesłana do oceny rozprawa doktorska zawiera: streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, omówienie cyklu publikacji, pozytywną opinię Komisji Bioetycznej UM w Poznaniu, oświadczenia i zgody współautorów publikacji oraz cztery publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej.

Zarówno streszczenie w języku polskim jak i angielskim są dobrze zredagowane z zachowaniem typowego podziału na odpowiednie elementy.

W pierwszej części omówienia cyklu publikacji Doktorantka w zwięzły i jasny sposób przedstawiła patofizjologię, klasyfikację, objawy kliniczne, diagnostykę, podstawowe metody leczenia chirurgicznego choroby Hirschsprunga jak również powikłania wczesne i późne po leczeniu operacyjnym. Ponadto techniki operacyjne, element bardzo ważny dla chirurga dziecięcego, szeroko i szczegółowo omówiła w wstępie pracy Nr 1. Ta część rozprawy doktorskiej stanowi bardzo dobre wprowadzenie w zagadnienie i dowodzi dobrego przygotowania teoretycznego Doktorantki do realizacji zaplanowanych badań.

W dalszej części omówienia cyklu publikacji Doktorantka formułuje jasne cele badań, które były jednocześnie celami w czterech przedstawionych do oceny publikacjach, a mianowicie:

- podsumowanie i analiza 15 letnich doświadczeń w jednoetapowym leczeniu choroby Hirschsprunga z szczególnym uwzględnieniem i oceną techniki TEPT oraz czynników wpływających na przebieg leczenia tą techniką w grupie noworodków, niemowląt i dzieci starszych (praca Nr 1).
- podsumowanie i analiza 15 letnich doświadczeń w wieloetapowym leczeniu choroby Hirschsprunga z szczególnym uwzględnieniem czynników wpływających na przebieg operacji, hospitalizacji oraz wystąpienia powikłań (praca Nr 2).
- analiza odległych wyników leczenia choroby Hirschsprunga na podstawie wystandaryzowanego kwestionariusza, badania przedmiotowego i podmiotowego pacjentów

z szczególnym uwzględnieniem rozwoju fizycznego i psychicznego operowanych dzieci (praca Nr 3).

- analiza skuteczności zastosowanego leczenia operacyjnego na podstawie wystandaryzowanego kwestionariusza, badania przedmiotowego i podmiotowego pacjentów z szczególnym uwzględnieniem korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów w momencie operacji, długością resektowanego odcinka jelita, czasem przeprowadzenia *follow-up* od operacji a wynikami odległymi leczenia operacyjnego (praca Nr 4).

Poddany analizie materiał stanowiły dzieci leczone w Katedrze i Klinice Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej UM w Poznaniu w latach 2000-2014. Grupę badaną stanowiło 62 pacjentów, których podzielono na dwie zasadnicze podgrupy. Pierwszą stanowiło 33 pacjentów (29 chłopców i 4 dziewczynki) leczonych metoda jednoetapową co stanowiło materiał dla publikacji Nr 1, drugą 29 pacjentów (24 chłopców i 5 dziewczynek) leczonych metoda wieloetapową co było podstawą analizy w publikacji Nr 2.

Całą badaną populację poddano analizie w pracach i publikacjach Nr 3 i 4. Na 62 rodziców pacjentów, do których wysłano kwestionariusz odpowiedziało 31, ostatecznie do pełnego badania zakwalifikowano 27 pacjentów w pracy Nr 3 i 31 w pracy Nr 4.

Metody badawcze w pracy Nr 1 i 2 opierały się na retrospektywnej analizie historii choroby i protokołów operacyjnych. Analizie poddano: rodzaj operacji, wiek operowanych pacjentów, długość resektowanego odcinka jelita, czas operacji, czas hospitalizacji, rodzaj przetoki jelitowej, liczbę śródoperacyjnych biopsji jelita, powikłania okołoperacyjne, konieczność przetoczenia krwi. W prospektywnych pracach Nr 3 i 4 metody badawcze opierały się na wystandaryzowanym kwestionariuszu wypełnianym przez rodziców dzieci oraz na padaniu podmiotowym i przedmiotowym pacjentów. Bardzo wysoko oceniam zastosowany kwestionariusz, który omówiono szczegółowo w pracy Nr 4. Zawiera on wiele precyzyjnych pytań dotyczących danych demograficznych, okołoporodowych, wywiadu rodzinnego, objawów klinicznych, leczenia operacyjnego, powikłań i aktualnego stanu pacjenta. Ponadto uwzględnia skale Bristol przydatną w ocenie wypróżnień pacjentów.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem odpowiednio dobranych testów. Do obliczeń statystycznych użyto programu STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, USA).

Materiał i metody badawcze należy uznać za bardzo dobrze dobrane i odpowiednio opisane w załączonych do oceny pracach.

W podlegających ocenie pracach Doktorantka przedstawiła wyniki analizowanego materiału w formie opisowej oraz w formie 12 wykresów (5 w pracy Nr 1, 3 w pracy Nr 2, 3 w pracy Nr 3,

1 w pracy Nr 4), 4 tabel (1 w pracy Nr 2, 1 w pracy Nr 3, 2 w pracy Nr 4), 1 schematu przedstawiającego powikłania (praca Nr 2) oraz 1 rycin przedstawiającej skalę Bristol (praca Nr 3).

W pracy analizującej jednoetapowe leczenie choroby Hirschsprunga (praca Nr 1) wykazano statystycznie znamienne dodatnią korelację pomiędzy długością resekowanego odcinka jelita grubego a czasem hospitalizacji oraz pomiędzy koniecznością przetoczenia krwi (6 pacjentów) a długością resekowanego fragmentu, czasem zabiegu operacyjnego i czasem hospitalizacji. Udowodniono także iż metoda TEPT wiąże się z znacznie wydłużonym czasem operacji (średnio 200 min.) zależnym od oczekiwania na śródoperacyjny wynik badania histopatologicznego. Istotnym aspektem analizy materiału jest również fakt braku korelacji pomiędzy wynikiem przedoperacyjnego wlewu kontrastowego a ostatecznym zakresem resekowanego fragmentu jelita.

W pracy poddającej analizie wyniki leczenia wieloetapowego (praca Nr 2) Doktorantka szczegółowo przeanalizowała czas wykonania poszczególnych etapów leczenia, liczbę wykonanych zabiegów operacyjnych (etapów leczenia) u poszczególnych pacjentów oraz wiek pacjentów kwalifikowanych do definitywnej operacji. Wykazała statystycznie znamienne korelacje pomiędzy wyborem techniki operacyjnej a wiekiem pacjenta. Młodszych pacjentów operowano metoda TEPT (10 pacjentów), starszych metoda Duhamel-Martin (19 pacjentów). Podobnie statystycznie znamienne była korelacja pomiędzy długością resekowanego fragmentu jelita a techniką operacyjną – dłuższy fragment jelita resekowano w metodzie Duhamel-Martin. Zaskakującym wynikiem jest fakt, że na 29 operowanych pacjentów aż 8 (27,6%) wymagało laparotomii z powodu niedrożności zrostowej. Udowodniono również korelacje pomiędzy wiekiem operowanych dzieci a prawdopodobieństwem wystąpienia powikłań (im młodszy wiek tym większe prawdopodobieństwo powikłań).

Analiza prospektywna odległych wyników po leczeniu operacyjnym choroby Hirschsprunga (praca Nr 3 i 4) oparta została na ocenie 31 dzieci z 62 operowanych (31 nie odpowiedziało na zaproszenie do badań kontrolnych). W pracach wykazano stosunkowo wysoki odsetek niedoboru wzrostu (74%) oraz niedoboru wagi (48%) u operowanych dzieci. U tych dzieci stwierdzono znacznie częstsze występowanie luźnych stolców. Podobnie efekty uboczne operacji występowały w poddanej ocenie grupie pacjentów stosunkowo często (71% dla techniki TEPT i 80% dla techniki Duhamel-Martin). Nie znaleziono statystycznie znamiennej korelacji pomiędzy efektami ubocznymi operacji a zastosowaną techniką operacyjną. Ważnym spostrzeżeniem jest również brak korelacji pomiędzy ilości luźnych stolców a czasem upływającym od operacji definitywnej. W pracy Nr 4 udowodniono ponadto statystyczną znamienność pomiędzy wczesnym operowaniem dzieci (poniżej 4 miesiąca życia) a wyższym ryzykiem wystąpienia komplikacji i nietrzymania stolca.

W pracach Nr 3 i Nr 4 tej Doktorantka udowodniła, że obiektywne wyniki leczenia choroby Hirschsprunga nie są idealne pomimo pozytywnej oceny rezultatów leczenia przez rodziców operowanych dzieci. Zauważa, że w okresie pooperacyjnym należy spodziewać się wielu problemów,



które musi brać pod uwagę każdy chirurg dziecięcy podejmujący się operacji. Jest to niezmiernie ważne spostrzeżenie.

W wszystkich 4 pracach Doktorantka przeprowadziła bardzo sprawną i rzeczową dyskusję odnosząc swoje wyniki do literatury krajowej i światowej. Biegłość i swoboda dyskusji oraz analizy porównawczej świadczy o dużym doświadczeniu zawodowym i naukowym lek. Patrycji Sosnowskiej. Również wykorzystane w pracach piśmiennictwo, jest aktualne, dobrze dobrane i odpowiednio cytowane w tekstach ocenianych prac. Cieszy fakt, że znalazły się w nim również pozycje polskie. Omówienie cyklu publikacji kończy siedem zbiorczych wniosków wynikających z wniosków zawartych w 4 przedstawionych do oceny pracach. Wnioski w pełni odpowiadają postawionym celom pracy i wskazują na istotną wartość kliniczną i praktyczną podjętych badań.

Jak podkreśla sama Doktorantka obecnie preferowaną techniką operacyjną choroby Hirschsprunga jest technika TEPT, jednak pomimo wieloletnich obserwacji nie wykazano wyższości żadnej techniki operacyjnej. Cykl przedstawionych do oceny prac rzuca nowe światło na pierwotnie entuzjastyczne opinie dotyczące pierwotnego leczenia choroby Hirschsprunga w okresie noworodkowym i wczesnoniemowlęcym bez pierwotnego wyłonienia odbarczającej przetoki jelitowej. Również w pewnym stopniu weryfikuje optymistyczne poglądy dotyczące stosowania techniki TEPT. Ponadto Doktorantka bardzo rzetelnie i uczciwie oceniła wyniki leczenia pacjentów w macierzystym ośrodku zwracając uwagę na efekty uboczne, powikłania i zaburzenia rozwoju dzieci po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. Należy to docenić.

Jako recenzent powołany do oceny rozprawy doktorskiej lek. Patrycji Sosnowskiej pozwolę sobie na kilka drobnych uwag:

1. Wydaje mi się, że załączone omówienie publikacji byłoby znacznie bardziej czytelne i przyjazne dla oceny gdyby uwzględniało typowy podział na rozdziały: Wstęp, Założenia i Cel, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski.
2. Wstawienie kilku tabel i rycin do omówienia cyklu publikacji ułatwiłoby interpretacje i zwiększyłoby przejrzystość prezentowanych wyników.
3. Niezmiernie istotnym elementem w leczeniu choroby Hirschsprunga jest odpowiednia diagnostyka patomorfologiczna i histochemiczna dlatego pewien mój niedosyt budzi brak jej szerszego omówienia zarówno w wstępie przedstawionej dysertacji jak i opublikowanych pracach. Brak wzmianki o badaniu, popularnej ostatnio, kalretyniny oraz o pośrednich formach choroby Hirschsprunga; hipoganglionozie i dysganglionozie. Brak również wzmianki o technikach biopsji jelita grubego poza zdaniem „w celu właściwej oceny zakresu odcinka bezwojowego i strefy przejściowej wykonuje się operacyjne mapowanie jelit, zwykle techniką laparoskopową” które może być mylące.



4. Znalazłem kilka błędów redakcyjnych i literowych a mianowicie:

- str. 8 jest „permanentego” powinno być „permanerntnego”
- str. 10 jest „po postacią” powinno być „pod postacią”
- str. 10 jest „mogą się pojawić się” powinno być „mogą pojawić się” lub „mogą się pojawić”
- str. 10 jest „przyczyny mogą być przyczyną” – stylistyka
- str. 14 jest „w 4. miesiącu” powinno być „w 4 miesiącu”
- razi pozostawianie samotnej litery na końcu wierszy

Powyższe uwagi absolutnie nie umniejszają wysokiej wartości ocenianej dysertacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że Doktorantka wykazała się umiejętnością wyboru aktualnego zagadnienia naukowego, dobrała właściwą metodykę pracy a wnioski zredagowała w oparciu o rzetelne wyniki. Niewątpliwym atutem dysertacji są 4 włączone w rozprawę prace, wszystkie w języku angielskim, opublikowane w recenzowanych czasopismach. Biorąc pod uwagę ich wartość merytoryczną, oceniam dysertację bardzo wysoko.

Rozprawa doktorska lek. Patrycji Sosnowskiej pt.: „Leczenie jedno- i wieloetapowe choroby Hirschsprunga u dzieci w materiale własnym Katedry i Kliniki Chirurgii, Traumatologii i Urologii Dziecięcej w Poznaniu” spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595, z późn.zm). Mam zaszczyt zatem przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie lek. Patrycji Sosnowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę nowatorski charakter przeprowadzonych badań, wartość uzyskanych wyników dla planowania i prognozowania skutków leczenia operacyjnego choroby Hirschsprunga u dzieci, nowoczesną formę opracowania dysertacji opartą na 4 recenzowanych publikacjach wnoszę o wyróżnienie opiniowanej pracy.


8962028 Dr hab. n. med.
Wojciech Korlacki
specjalista
chirurgii dziecięcej