

Lublin, dnia 25.08.2020

dr hab. Radosław P. Radzki, prof. UP
Katedra Fizjologii Zwierząt
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

pt. „Stan odżywienia i skład masy ciała pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”
wykonanej przez mgr Sarę Jarmakiewicz-Czaję
i zrealizowanej w Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Nieswoiste zapalenia jelit to grupa różnych chorób autoimmunologicznych o nie wyjaśnionej w pełni etiologii, charakteryzujących się przewlekłymi zmianami i owrzodzeniami ścian przewodu pokarmowego. Do tej grupy należą choroba Leśniowskiego Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) zmiany mogą obejmować każdy odcinek przewodu pokarmowego – zarówno jamy ustnej czy przełyku, jak i okrężnicy, jednak najczęściej lokalizują się one w końcowej części jelita cienkiego i początkowej części jelita grubego. Błona śluzowa jelita może być objęta stanem zapalnym o różnym stopniu zaawansowania, a zmiany chorobowe mogą obejmować śluzówkę częściowo lub w całości, prowadząc do owrzodzeń, ropni, a nawet przetok. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego cechuje się długotrwałym, rozległym zapaleniem błony śluzowej okrężnicy, w której stwierdza się rozległe, płytkie owrzodzenia, zaś pozostałe warstwy ściany jelita pozostają w stanie niezmienionym. Najczęściej zgłaszanymi objawami w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelit są biegunka z krwią oraz ból brzucha. Zarówno choroba Leśniowskiego-Crohna, jak



i wrzodziejące zapalenie jelita grubego charakteryzują się okresami zaostrzenia objawów oraz remisją choroby o różnym czasie trwania. Podkreślić należy, że nieswoistym chorobom zapalnym jelit towarzyszą często inne schorzenia, nie związane objawowo z przewodem pokarmowym. Należą do nich choroby wątroby i dróg żółciowych, skóry, a także choroby metaboliczne układu kostnego, jak osteopenia i osteoporoza.

Istotnym problemem pojawiającym się w przebiegu NChZL są niedobory żywieniowe wynikające z samego przebiegu choroby i toczącego się stanu zapalnego w organizmie. Powstawać mogą również w następstwie stosowania niektórych leków, interwencji chirurgicznej lub nieodpowiedniego sposobu odżywiania. Prowadzić to może do występowania deficytów w zakresie mikro- i makroelementów oraz witamin.

Ocena formalna rozprawy

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska, to obszerne dzieło o strukturze typowej dla prac biomedycznych. Monografia zawarta jest na 214 ponumerowanych stronach, w tym zasadniczego tekstu jest 189 stron. Pozostałą część pracy stanowią: streszczenie polskie (strony 190-192), streszczenie angielskie (strony 193-195), spis tabel (strony 196-200), spis rycin (strony 201-202) oraz załączniki (strony 203-214), na które składają się uchwała Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie oraz lista jej członków, autorski, szczegółowy kwestionariusz pacjenta, a także przykładowe wyniki badania DXA dotyczące densytometrycznej oceny całego kośćca, szyjki kości udowej oraz rozszerzonej analizy całkowitego składu ciała. W tekście rozprawy zawarto 68 tabel oraz 20 rycin, które są komplementarne do tekstu pracy.

Na przeprowadzenie badań stanowiących podstawę recenzowanej rozprawy Autorka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie, która została zawarta w uchwale nr KE-0254/68/2015 z dnia 26 marca 2015 roku.

Praca została przygotowana z zachowaniem reguł języka polskiego. Konstrukcje gramatyczne zdań są poprawne i jasne, a tekst pracy został sformatowany z zachowaniem stałych odstępów międzywierszowych oraz wielkości czcionek. Nieliczne błędy stylistyczne, edytorskie czy interpunkcyjnej są bez wątpienia przypadkowe. Pragnę



podkreślić ogromną staranność Doktorantki w przygotowaniu manuskryptu rozprawy.

Ocena merytoryczna rozprawy

Wstęp pracy to 31 stronicowe opracowanie, w którym Autorka szczegółowo scharakteryzowała nieswoiste choroby zapalne jelit. W tej części pracy przybliżyła również sposoby leczenia NChZJ, w oparciu o postępowania farmakologiczne, chirurgiczne oraz odpowiednio dobraną dietę. W dalszej części rozdziału wykazuje istotny wpływ NChZJ na rozwój niedoborów żywieniowych w zakresie makro- i mikroelementów oraz witamin i ich konsekwencje zdrowotne. Ważną częścią pracy doktorskiej Pani mgr Sary Jarmakiewicz-Czaji jest opis metod oceny stanu odżywienia pacjentów. Autorka wskazuje także kierunki postępowań dietetycznych zależnie od aktualnego przebiegu choroby. Warto podkreślić, że rozdział „Wstęp” został przygotowany w oparciu o drobiazgowo dobraną literaturę w liczbie aż 184 pozycji. Świadczy to niewątpliwie o szczegółowej znajomości podjętego tematu. W mojej ocenie rozdział ten cechuje duża autonomia informacyjna i po jego nieznacznym przeredagowaniu, może zostać opublikowany jako praca przeglądowa.

Podsumowując, jako recenzent stwierdzam, że opis dotychczasowego stanu wiedzy w przedmiocie sprawy, przedstawiony przez Autorkę, uzasadnia podjęcie przez nią przedstawionej powyżej tematyki badań.

Część badawczą rozpoczyna jasno sformułowany cel badań, uszczegółowiony listą 5 problemów badawczych, którymi mgr Sara Jarmakiewicz-Czaja postanowiła ten cel osiągnąć.

W rozdziale „Materiał i Metody” Autorka przedstawiła kryteria doboru pacjentów, których rekrutowano w Klinice Gastroenterologii z Ośrodkiem Kompleksowego Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, z wyszczególnieniem czynników dopuszczających, jak i wykluczających ich udział w projekcie. Ostatecznie badania realizowane były u 119 pacjentów (w tym u 61 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz 58 chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) oraz u 82 osób zdrowych, które stanowiły grupę kontrolną. Również i w tym przypadku Doktorantka przedstawiła szczegółowe kryteria dopuszczające lub wykluczające udział wolontariuszy. Kluczowym elementem



prorowadzonych przez Doktorantkę badań był jej autorski kwestionariusz ankietowy (załącznik nr 2), dzięki któremu możliwe było zebranie szczegółowych danych o każdym pacjencie. Trafnym wyborem, w ocenie recenzenta, było wykorzystanie metody DXA do realizacji założonego celu badań. Metoda ta pozawala w trakcie pojedynczego badania, podczas którego pacjent otrzymuje niewielką dawkę promieniowania Rtg, uzyskać dużą ilość wyników, opisujących aktualny stan układu kostno-szkieletowego, a także frakcji składu ciała (Body Composition).

Badanie densytometryczne uzupełnione zostało analizami biochemicznymi, przedmiotem których były pomiary stężeń: witaminy B12, kwasu foliowego, żelaza oraz glukozy. Biorąc pod uwagę, że istotnym elementem tych badań jest densytometryczna ocena układu szkieletowego w kierunku osteopenii/osteoporozy, wydaje się, że zasadnym było by włączenie do analiz biochemicznych pomiaru stężenia wskaźników metabolizmu tkanki kostnej takich, jak osteokalcyna (OC), C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha kolagenu alfa-I (CTX-I) oraz aktywności frakcji kostnej fosfatazy zasadowej (bALP).

Uzyskane wyniki opracowane zostały pod względem statystycznym z wykorzystaniem programu SPSS Statistics wersja 25. Dobór metod statystycznych uważam za odpowiedni, w podstawowym zakresie, do przeprowadzonych badań.

Rozdział pt. „Wyniki” to najobszerniejsza część rozprawy doktorskiej. Autorka zawarła ją na 68 stronach maszynopisu. Opis wyników badań został uzupełniony 54 tabelami oraz 14 rycinami. Wyniki zaprezentowane zostały w sposób komunikatywny. Chcę szczególnie podkreślić, że zrealizowanie, a następnie opracowanie tak dużej ilości wyników należało do przedsięwzięć zarówno praco-, jak i czasochłonnych, wymagających od Doktorantki ogromniej cierpliwości i wytrwałości, a ponad to dobrego przygotowania oraz znajomości badanej problematyki.

W dalszej części rozprawy doktorskiej następuje krytyczna dyskusja wyników badań własnych Doktorantki w świetle badań już opublikowanych, wskazując w jakim stopniu są one zgodne, a w jakim różnią się one od tych w dostępnych publikacjach, i jak te różnice można wyjaśnić. Dodać należy, że im więcej nowych elementów i zależności wnosi praca, tym wymaga ona szerszego omówienia, co też zaprezentowała Doktorantka, dowodząc tym



samym pełnej dojrzałości do samodzielnej pracy naukowo-badawczej. Jako recenzent, muszę wskazać, że Doktorantka nie zdołała uniknąć w rozdziale „Dyskusja” powtórzenia opisu wyników, choćby nawet inaczej opisanymi. Jest to jednak częsty błąd, który popełniają również naukowcy z większym doświadczeniem autorskim.

Całość rozprawy doktorskiej podsumowuje 5 wniosków. Przyjęte jest, że wnioski cechuje pełna informacyjność w zakresie uzyskanych wyników. Niejednokrotnie jest tak, że czytając opracowania naukowe rozpoczynamy zapoznawanie się z nimi właśnie od wniosków. Dlatego też sądzę, że przed oddaniem pracy do druku warto byłoby raz jeszcze pochylić się nad ich treścią. Uwagę moją zwracają wnioski 1, 2 i 4. We wniosku 1 czytamy cyt. *„Badanie wykazało istotne różnice w zakresie gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4), lewej szyjki kości udowej (femoral neck BMD) i całego ciała (total body BMD) pomiędzy pacjentami z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) a grupą kontrolną.....”*. Dla pełnej przejrzystości informacji należy wskazać kierunek tych różnic. Podobne niedomówienie zachodzi we wniosku 2. Według słów Doktorantki cyt. *„ U pacjentów z ChLC i WZJG wykazano korelację gęstości mineralnej kości (total body BMD) w zakresie całego ciała a częstotliwością spożycia mleka”*. Wskazanie charakteru tej korelacji spowoduje, że wniosek będzie kompletny. Uzupełnienia takiego wymaga także wniosek 4.

Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim odpowiadają zawartości rozprawy i pozwalają na szybkie zorientowanie się w jej treści.

Lista bibliografii zawiera aż 405 pozycji. Doktorantka zastosowała system cytowania prac typowy dla publikacji w czasopismach biomedycznych. Dużym ułatwieniem w zapoznaniu się z literaturą jest zastosowanie listowania referencji zgodnie z ich cytowaniem w tekście rozprawy. Należy podkreślić, że tak obszerna bibliografia jest dobrana starannie i adekwatnie do omawianego tematu. Zwracam uwagę fakt, iż literatura pochodzi zarówno z ośrodków krajowych, jak i zagranicznych.

Podsumowując merytoryczną oceną rozprawy doktorskiej Pani mgr Sary Jarmakiewicz-Czaji muszę podkreślić, że jest to ważna praca, pogłębiająca wiedzę w zakresie nieswoistych chorób zapalnych jelit i ich wielokierunkowych współzależności.



Dodatkowo i niejako mimochodem rozprawa ta ciekawie wpisuje się w szeroką, światową dyskusję o wpływie nadwagi i otyłości na metabolizm tkanki kostnej.

Realizując jednak tak obszerną pracę trudno jest nie popełnić błędów o czym już wspominałem w tekście niniejszej recenzji. Te nieliczne niedociągnięcia muszą jednak uzupełnić kilkoma uwagami. Sądzę że użycie słowa wzrost (strona 36 i inne) byłoby zręczniejsze niż wysokość pacjenta. Na stronie 69 w tekście pracy powinien być użyty skrót BMD, a nie BMC. Na dole strony 130 Doktorantka spekuluje o inhibicyjnym wpływie RANKL na osteoklasty. Sądzę, że autorka miała na myśli osteoblasty. Podkreślam jeszcze raz, że te nieliczne niezręczności sformułowań oraz błędy edycyjne w żaden sposób nie wpływają na wartość merytoryczną pracy.

Podsumowanie końcowe

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Sary Jarmakiewicz-Czaji spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017r poz. 1789 oraz z 2016r poz. 1586 ze zm.). W związku z powyższym **wnoszę do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie mgr Sary Jarmakiewicz-Czaji do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje również o wyróżnienie tej pracy stosowną nagrodą.**

Dr hab. Radosław P. Radzki, prof. UP

