

## Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Kostro

pt.: „Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u chorych na raka trzustki poddanych okołooperacyjnemu immunomodulującemu leczeniu żywieniowemu”.



RPW/9061/2024  
Data: 2024-11-18  
JRE

Rak trzustki w zakresie diagnostyki jak i leczenia jest trudnym problemem. Leczenie chirurgiczne jest główną metodą terapeutyczną, której bardzo często towarzyszą różnego rodzaju powikłania. Do bardzo poważnych i trudnych do leczenia należy zaliczyć przetoki trzustkowe. Wiadomo, że nowotwór jak i stres związany z operacją stwarza ryzyko licznych powikłań około i pooperacyjnych. Ważne więc jest odpowiednie przygotowanie chorego do operacji. Jednym ze znanych sposobów jest stosowanie immunomodulującego leczenia żywieniowego w aspekcie zmniejszenia stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego. Biorąc pod uwagę poprawę wyników leczenia operacyjnego raka trzustki temat podjęty w rozprawie doktorskiej przez lekarza Przemysława Kostro jest bardzo aktualny.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest wydrukiem komputerowym zawartym na 121 stronach, podzielona na 9 rozdziałów z zachowaniem odpowiedniej proporcji. Dodatkowo rozprawa zawiera wykazy: skrótów, tabel, rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim. We wstępie Autor w oparciu o dane z piśmiennictwa wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące epidemiologii, czynników ryzyka rozwoju raka trzustki, obrazu klinicznego, diagnostyki, leczenia chirurgicznego i powikłań po leczeniu operacyjnym. Omawia zagadnienia dotyczące stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i immunomodulującego leczenia żywieniowego.

Założenia i cele pracy sprecyzowane są jasno, dotyczą oceny wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u chorych na raka trzustki, oceny tych parametrów u chorych na raka trzustki poddanych okołooperacyjnemu immunomodulującemu leczeniu żywieniowemu. Kolejnym celem pracy jest ocena wpływu okołooperacyjnego immunomodulującego leczenia żywieniowego na wczesne powikłania pooperacyjne z wyszczególnieniem przetok trzustkowych. Na przeprowadzenie badań Autor uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku nr APK 002.237.2020 z dnia 25.06.2021r.

W rozdziale materiał i metody Autor opisuje grupę badaną i kontrolną. Grupę badaną tworzyli chorzy z gruczolakorakiem przewodowym trzustki. Było to 42 chorych operowanych w II Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2020 – 2022. Grupę kontrolną stanowiło 40 osób

zdrowych uczęszczających na wizyty kontrolne w Specjalistycznej Poradni Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 2018 – 2019. Chorzy z grupy badanej zostali podzieleni losowo na 2 grupy. Grupę 1 z żywieniem immunomodulacyjnym stanowiło 18 chorych. W tej grupie przedoperacyjnie przez 5 dni stosowano doustną dietę immunomodulującą Impact Oral (3x237ml) na dobę. Po zabiegu stosowano immunostymulację żywieniem pozajelitowym Smotkabiven 1206ml. Grupa 2, 24 chorych, nie otrzymywała żywienia immunostymulującego. Materiał do badań (surowicę krwi) w grupie 1 pobierano w dniu przyjęcia do kliniki, po 5 dniach immunożywienia i w 8 dobie po zabiegu operacyjnym. W grupie 2 materiał był pobierany w dniu przyjęcia do kliniki i w 8 dobie pooperacyjnej. W próbkach krwi oznaczono parametry stanu redoks takie jak: TAC (całkowita pojemność antyoksydacyjna), TOS (całkowity status oksydacyjny), FRAP (zdolność redukcji jonów żelaza w osoczu), obliczano OSI (wskaźnik stresu oksydacyjnego). Do oceny uszkodzeń oksydacyjnych białek komórki wykorzystywano AGE (produkty zaawansowanej glikacji) oraz AOPP (produkty zaawansowanego utleniania białek), a lipidów MDA (dialdehyd malonowy). Oznaczono również aktywność wybranych cytokin zapalnych: IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ . Do oceny powikłań pooperacyjnych stosowano 7 stopniową zmodyfikowaną klasyfikację wg Clavien-Dinda. Uzyskane wyniki badań zostały uporządkowane w 13 tabelach i przedstawione graficznie na 29 kolorowych rycinach. Jednocześnie wyniki zostały opracowane przy pomocy analizy statystycznej.

Badanie Autora wykazało zwiększony stres oksydacyjny w obu grupach badanych w porównaniu z grupą kontrolną. Wyrażone to zostało istotnie statystycznie niższymi wartościami biomarkerów całkowitej liczby przeciwutleniaczy TAC i FRAP i istotnie statystycznie wyższą wartością markera sumarycznej wartości utleniaczy TOS oraz wskaźnika OSI. Wysoka wartość OSI u chorych z rakiem trzustki sugeruje, że procesy utleniania przeważają nad ochroną przeciwutleniającą. Oceniając efekty stresu oksydacyjnego Autor wykazał, że biomarkery AGE i AOPP oraz wysoki poziom MDA były istotnie statystycznie wyższe w grupach chorych na raka trzustki w porównaniu do zdrowych osób. Powyższe badania wykazały, że 5 dniowa terapia żywieniowa zmniejsza nasilenie stresu oksydacyjnego w postaci istotnie statystycznego spadku wartości TOS i OST. Dodatkowo Autor zauważył, że mimo braku istotności statystycznej wzrost TAC i FRAP obrazuje spadek nasilenia stresu. W przeprowadzonym badaniu Autor wykazał istotnie zwiększone parametry stanu zapalnego w grupie chorych na raka trzustki w porównaniu do grupy zdrowych osób w postaci wysokich wartości wszystkich badanych cytokin (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ). Do bardzo ciekawych obserwacji należy zaliczyć reakcje organizmu po zastosowaniu żywienia immunonutrition. Początkowo obserwowano istotnie statystyczny wzrost poziomów IL-6 i IL-10 oraz wzrost poziomów IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ . Natomiast w 8 dobie po zabiegu operacyjnym obserwowano spadek wartości IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ . W porównaniu do grupy 2, która nie otrzymywała takiego żywienia

wartości badanych cytokin w 8 dobie pooperacyjnej małą tendencją wzrostu. Autor nie zaobserwował statystycznych różnic w ilości i ciężkości powikłań oraz częstości występowania przetok trzustkowych pomiędzy grupą otrzymującą immunożywienie a grupą bez żywienia.

W rozdziale Dyskusja Doktorant w oparciu o dane z piśmiennictwa omawia i poddaje krytycznej ocenie uzyskane wyniki badań. Przedstawione badania wskazują, że stres oksydacyjny i stan zapalny jest naturalną reakcją organizmu na czynniki chorobotwórcze, ciała obce jak i uraz operacyjny. Z dyskusji wynika jak ważne jest przygotowanie do zabiegu operacyjnego chorych na raka trzustki. Wyniki przeprowadzonych badań w tej rozprawie w oparciu o dyskusję podsumowane zostały w 6-ciu wnioskach. Wnioski są odpowiedzią na zadania postawione w celach pracy.

Streszczenie pracy w języku polskim i angielskim przedstawia zwięźle przedmiot badania, cele badania, wyniki własne i wnioski.

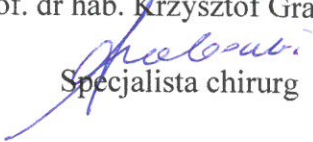
Piśmiennictwo w rozprawie zawiera 126 pozycji trafnie cytowanych. Praca przygotowana jest starannie i napisana poprawnym językiem.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest oryginalnym opracowaniem w oparciu o materiał kliniczny dotyczący oceny parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u chorych z rakiem trzustki poddanych immunomodulującej diecie w okresie okołoperacyjnym.

W podsumowaniu stwierdzam, że Doktorant lek. Przemysław Kostro zrealizował cele postawione w pracy i dogłębnie poznał zagadnienia dotyczące stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u chorych z rakiem trzustki. Bardzo ważne i mające znaczenie praktyczne jest zwrócenie uwagi na wartość wsparcia terapeutycznego w postaci diety immunomodulującej chorych leczonych operacyjnie z powodu raka trzustki.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określne w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2023 poz. 742). **Stawiam więc wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Przemysława Kostro do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Prof. dr hab. Krzysztof Grabowski

  
Specjalista chirurg