

**Ocena rozprawy doktorskiej Pana lek. Michała Barwijuka
na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne:
„Zastosowanie autologicznego osocza bogatopłytkowego
w gojeniu ran pooperacyjnych, poprzez modyfikację odbudowy komórkowej
celem przeciwdziałania rozejściu się rany pooperacyjnej oraz zmniejszeniu percepcji
bólów pooperacyjnych po cięciach cesarskich i laparotomiach.”**

WSTĘP

Pooperacyjne rozejście się rany jest poważnym powikłaniem laparotomii, zwiększającym koszty leczenia oraz chorobowość i śmiertelność operowanych pacjentek a także pogarszającym jakość życia pacjentek i pacjentów w okresie okołoperacyjnym i późniejszym życiu. Podobnie stopień odczuwanego bólu okołoperacyjnego wynikający z jego pierwotnego nasilenia i nieoptymalnego leczenia, opóźnia rekonwalescencję i zwiększa ryzyko przewlekłego bólu, w tym bólu nocnyplastycznego oraz zespołu stresu pourazowego związanego z operacją.

Wśród czynników mogących potencjalnie zapobiegać rozejściu się rany pooperacyjnej oraz zmniejszeniu odczuwania bólu, istotną rolę może odgrywać proces gojenia zmodyfikowany przez podanie osocza bogatopłytkowego.

Osocze bogatopłytkowe (PRP, z ang. Platelet-Rich Plasma) to koncentrat płytek krwi zawieszonych w niewielkiej objętości osocza. Płytki krwi, oprócz kluczowej roli w procesie hemostazy, uczestniczą także w regeneracji uszkodzonych tkanek.

Aktywowane trombocyty uwalniają ziarnistości komórkowe zawierające czynniki wzrostu i krzepnięcia, inicjując kaskadę koagulacji i proces gojenia. Czynniki wzrostu i chemokiny stymulują procesy naprawcze poprzez indukcję syntezy DNA, aktywację fibroblastów do produkcji kolagenu i macierzy pozakomórkowej, pobudzanie proliferacji i migracji komórek do miejsca uszkodzenia oraz angiogenezy. Ponadto regulują wydzielanie kolagenazy oraz różnicowanie i namnażanie keratynocytów. Badania in vitro wykazały zwiększoną syntezę proteoglikanów i kolagenu po zastosowaniu PRP w porównaniu z osoczem ubogopłytkowym.

PRP zawiera również substancje odżywcze i cytokiny pochodzące bezpośrednio z krwi, które przechodzą do gotowego preparatu w procesie jego przygotowania. Na podstawie zawartości leukocytów i fibryny wyróżnia się cztery główne typy PRP: bogatoleukocytarne (L-PRP), „czyste” o zredukowanej liczbie leukocytów (P-PRP), bogatoleukocytarne z wysoką zawartością fibryny oraz „czyste” fibrynowe.

Osocze bogatopłytkowe po raz pierwszy uzyskano w latach 70. XX wieku, natomiast po raz pierwszy zastosowano je klinicznie w 1987 roku a połowie lat 90. terapia ta zaczęła zdobywać coraz większą popularność. Próby wykorzystania PRP podejmowano w licznych dziedzinach medycyny a od roku 2007 liczba publikacji naukowych dotyczących zastosowań PRP systematycznie wzrasta. PRP wykorzystywane jest w celu przyspieszenia gojenia ran, hemostazy i poprawy jakości tkanek oraz powodzeniem stosowane jest w leczeniu przewlekłych owrzodzeń, w tym owrzodzeń kończyn dolnych i stopy cukrzycowej.

Patofizjologiczne podstawy działania, oparte na aktywacji czynników wzrostu i przyspieszaniu przebudowy tkanek, czynią podanie osocza bogatopłytkowego obiecującą terapią wspomagającą w leczeniu blizn, stanów zapalnych oraz w procesie regeneracji po zabiegach ginekologiczno-położniczych.

STRUKTURA PRACY

Przedstawiona mi rozprawa doktorska składa się łącznie z 89 stron, w skład której wchodzi: wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i języku angielskim, opis w języku polskim, kopię zgodę komisji bioetycznej na przeprowadzone badanie, oświadczenia współautorów publikacji oraz piśmiennictwo.

Opis w języku polskim jest faktyczną dysertacją zawierającą wstęp, założenia i cele pracy, metodę badania oraz kopie opublikowanych prac, podsumowanie oraz wnioski.

Wstęp obejmuje syntetyczny opis definicyjny osocza bogatopłytkowego i nieco pobieżny, jak na standardy dysertacji doktorskiej, opis możliwych działań i zastosowań PRP w praktyce klinicznej. W części *Założenia i cel pracy*, Doktorant jasno przedstawia główny cel badania, jakkolwiek samo określenie „przyspieszenie procesu gojenia” jest nieprecyzyjne a tym samym niemożliwe, jako cel, do osiągnięcia poprzez przyjęte parametry oceny. Podobnie „podjęcie się próby wyjaśnienia (...) odczuć bólowych pacjentek” jest celem nieprecyzyjnym i złudnym w ujęciu badawczym. Ostateczne cele szczegółowe budzą mój niepokój w zakresie stylistyki języka polskiego i pomimo rozumienia intencji Doktoranta, sformułowania naukowe wymagają precyzyjniejszego języka i trafności określeń badawczych. *Metody* to w gruncie rzeczy metodologia przeprowadzonego badania, będąca szczegółowym przedstawieniem przyjętego protokołu badawczego, wraz z kryteriami włączenia i podziałem na grupy badawcze i metodami statystycznymi, zastosowanymi do analizy uzyskanych wyników. Cel główny i cele szczegółowe oraz metodyka przeprowadzonego badania, korespondują z treściami dwóch publikacji, wchodzącymi w skład cyklu przedstawionych prac. Przedstawione w rozprawie doktorskiej *Podsumowanie* stanowi bardzo zwięzłe zaprezentowanie wyników z dwóch publikacji badawczych oraz publikacji poglądowej. Wyrazem dojrzałego podejścia Doktoranta do rozprawy doktorskiej jest wskazanie na liczne ograniczenia samego badania i opublikowanych, w dwóch pracach, wyników i wniosków.

Wnioski, w znakomitej większości są przedstawieniem zbiorczym wyników, nie zaś wnioskami z rozprawiań Doktoranta.

OCENA PUBLIKACJI, WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY

Pierwsza publikacja pod tytułem: „ *The application of platelet-rich plasma during laparotomy in patients with gynaecological malignancies improves wound healing and reduces postoperative pain feeling – a single-blind placebo-controlled intervention study (preliminary report)*” została opublikowana w *Contemporary Oncology* w 2024 roku.

Opublikowane badanie objęło 46 pacjentek poddanych laparotomii z powodu nowotworów ginekologicznych (23 w grupie PRP, 23 w grupie placebo). Warto zaznaczyć, że w grupie badanej znajdowały się zarówno pacjentki z nowotworami złośliwymi (grupa kontrolna) oraz z nowotworami złośliwymi i łagodnymi (ponad 25% pacjentek w grupie PRP, to pacjentki z łagodnymi guzami jajnika). Rozejście się rany operacyjnej zdiagnozowano u 5 pacjentek ogółem (10,8%): u 1 (4,3%) w grupie PRP oraz u 4 (17,4%) w grupie kontrolnej a wyniki te nie były istotne statystycznie w analizie pierwotnej ($p = 0,346$), jednak w analizie z użyciem regresji logistycznej, stwierdzono, że ryzyko rozejścia się rany po zastosowaniu PRP było znacząco niższe w porównaniu z grupą kontrolną (OR, 0,17; 95% CI: 0,03–0,92; $p = 0,040$). Ponadto, pacjentki z grupy PRP zgłaszały znacząco niższe natężenie bólu w skali VAS (wizualna skala analogowa) 12 godzin po operacji ($3,83 \pm 1,19$ vs. $4,7 \pm 0,88$; $p = 0,014$). Ryzyko zgłaszania silniejszego bólu 12 godzin po operacji było istotnie obniżone w grupie leczonej PRP (OR 0,25; 95% CI: 0,07–0,83; $p = 0,023$). W konsekwencji pacjentki w grupie PRP wymagały mniejszej całkowitej dawki morfiny niż grupa kontrolna ($8,22 \pm 3,3$ vs. $10,96 \pm 5,05$; $p = 0,048$). W ocenie jakości blizny z użyciem skali POSAS (z ang. Patient and Observer Scar Assessment Scale) zaobserwowano znaczące różnice na korzyść grupy PRP w 8., 30. i 90. dniu po operacji.

W publikacji wysunięto wnioski, że zastosowanie PRP podczas zamykania powłok jamy brzusznej u pacjentek onkologicznych może poprawić gojenie ran, a także zredukować ból we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Heterogenność grup badanych pod względem zarówno rozpoznania jak i brak informacji o długości nacięcia skóry oraz informacji o terapiach neo- i adjuwantowych oraz o stanie odżywienia pacjentek, stanowi duże ograniczenie metodologiczne. Dodatkowo warto zaznaczyć, że *Czasopismo Contemporary Oncology* w ocenie naukometrycznej ma współczynnik oddziaływania $IF \sim 1,3$ (za rok 2024), a nie 2,9 (jak podane jest w rozprawie doktorskiej) i 70 pkt. MNiSW.

Druga publikacja, zatytułowana: „ *The Impact of Platelet-Rich Plasma Application during Cesarean Section on Wound Healing and Postoperative Pain: A Single-Blind Placebo-Controlled Intervention Study*” została opublikowana w *Medicina* w 2024 roku.

W badaniu uczestniczyło 46 pacjentek (23 w grupie PRP, 23 w grupie placebo) poddanych planowemu cięciu cesarskiemu (CS).

W badanych grupach nie odnotowano żadnego przypadku rozejścia się rany w żadnej z badanych grup. Zaobserwowano, że zastosowanie PRP poprawiło gojenie się rany w ocenie krótko- i długoterminowej, w wynikach oceny jakości blizny (POSAS), mierzonej zarówno przez pacjenta, jak i klinicystę, w 8., 30. i 90. dniu po operacji. Nie stwierdzono różnicy odczuwaniu bólu w obu grupach za pomocą skali VAS bezpośrednio po operacji oraz 6. i 12. godzin po zabiegu. Istotnym wynikiem jest jednak, mniejsza przyjęta liczba dzienna dawek paracetamolu w grupie PRP w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,006$).

W opublikowanej pracy Doktorant przedstawił wniosek, że aplikacja PRP podczas zamykania powłok jamy brzusznej po cięciu cesarskim znacząco poprawiła gojenie ran i może zredukować zużycie leków przeciwbólowych po operacji, mimo braku wpływu na subiektywną intensywność bólu ocenianą skalą VAS.

Ciekawymi z położniczego punktu widzenia są zaprezentowane w tej publikacji dane wskazujące w badanej grupie pacjentek na zadziwiająco wysoki odsetek elektrywnych cięć cesarskich ze wskazań psychiatrycznych (tokofobia) oraz wątpliwego, w świetle aktualnej wiedzy medycznej i praktyki klinicznej, wskazania jakim jest „długotrwałe leczenie niepłodności”. Wyniki te mogłyby stać się podstawą innej analizy, z postawieniem sobie kolejnego zadania badawczego i odpowiedzią na pytania o wskazania do porodu operacyjnego, które tak nurtują współcześnie między innymi polskich położników.

Czasopismo *Medicina* w ocenie naukometrycznej ma współczynnik oddziaływania $IF \sim 2,4$ (za rok 2024) i 40 pkt. MNiSW (2026).

Trzecia publikacja, zatytułowana: „*The current use of the regenerative properties of platelet-rich-plasma in different medical conditions with particular emphasis on gynecology and obstetrics*” została opublikowana w *Journal of Health Study and Medicine* w 2024 roku.

Opublikowana praca pogładowa przedstawia aktualny wówczas stan wiedzy na temat osocza bogatopłytkowego i zakres możliwości zastosowania klinicznego w różnych dziedzinach medycyny, ze szczególnym uwzględnieniem położnictwa i ginekologii. W podsumowaniu, autorzy zwracają uwagę na konieczność dalszych badań potwierdzających użyteczność terapeutyczną osocza bogatopłytkowego w medycynie.

Czasopismo *Journal of Health Study and Medicine* wpisane jest na tzw. listę ministerialną i w ocenie naukometrycznej ma 20 pkt. MNiSW (2026).

UWAGI DOTYCZĄCE PRACY

Przedstawiona rozprawa doktorska, jest wynikiem przeprowadzonego badania oraz opublikowanych w dwóch pracach jej wyników, oraz publikacji pogładowej na temat PRP. Obie publikacje badawcze są w praktyce przedstawieniem wyników z jednego badania, które podzielono na grupy pacjentek ginekologicznych i położniczych. Aby uniknąć zarzutu tzw. *salami slicing*, warto byłoby dokonać całościowej analizy bazy, co prawdopodobnie związane byłoby z uzyskaniem dodatkowych wyników, zależnych choćby od rodzaju laparotomii (poprzeczna i pośrodkowa dolna) i ciekawych wniosków.

Jakość rozprawy doktorskiej znacząco podniosłaby, w mojej ocenie, dyskusja wyników przedstawionych w artykułach z dostępnymi publikacjami naukowymi. Ich kompilacja i całościowe ujęcie problemu gojenia ran, stanowiłoby, w takim ujęciu, niezaprzeczalną wartość rozprawy doktorskiej Pana lekarza Michała Barwijuka. Doktorant w swoich wnioskach zawarł głównie podsumowanie wyników, w odpowiedzi na postawione sobie cele szczegółowe, zamiast wysunąć konkretne wnioski badawcze, co jest jednym z częstszych przewinień młodych i skromnych naukowców.

Przedstawione przeze mnie powyżej uwagi nie wpływają jednak na ogólną ocenę rozprawy doktorskiej a wynikają jedynie z obowiązku wnikliwej recenzji.

Podsumowanie i rekomendacja

Rozprawa doktorska lek. Michała Barwijuka, będąca wynikiem trzech publikacji o łącznej wartości, przedstawionej w parametrach naukowych IF~3,7 oraz 130 pkt-ów MNiSW, przedstawia wartościowy wkład w badania nad zastosowanie osocza bogatopłytkowego w gojeniu ran pooperacyjnych.

Rozprawa ta oparła się na trzech publikacjach, w recenzowanych czasopismach naukowych, z punktacją MNiSW. Przedstawione przeze mnie, z obowiązku recenzenta uwagi, nie umniejszają wartości wykonanej pracy i wynikom doktoranta, które stanowią rozwiązanie postawionego sobie problemu naukowego.

Przedstawiona mi rozprawa doktorska Pana lekarza Michała Barwijuka spełnia warunki określone w Art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Biorąc pod uwagę powyższe, zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie Pana lek. Michała Barwijuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego tj. do publicznej obrony.

Serdeczne pozdrowienia i gratulacje kieruję do znamienitego Promotora rozprawy Pana Profesora IMiD dr. hab. Tadeusza Issata.

Dr hab. n. med. i n. o zdr. **Maciej Władysław SOCHA**, MBA, Profesor UMK
lekarz specjalista położnictwa i ginekologii, ginekologii onkologicznej, perinatologii, seksuologii

Kierownik Katedry Perinatologii, Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy

Kierownik Oddziału Położniczo - Ginekologicznego Szpitala św. Wojciecha
COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością w Gdańsku