Łódź, 30. 12. 2021

Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, prof. zw
Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja Pracy doktorskiej lek. med. Marceli Nowak obejmującej jednotematyczny cykl publikacji dotyczący niewydolności żylnej pt:

Assessment of public awareness of chronic venous insufficiency and analysis of the effectiveness of various venous ulcer treatment methods.

Zgodnie z art. 187 Ustawy z dnia z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) : Osiągnięcie naukowe obejmuje cykl publikacji składający się z pięciu spójnych tematycznie oryginalnych **prac naukowych,** opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych o sumarycznym wskaźniku IF 8,722 oraz sumie punktów MNiSW 300,000

1. Marcela Nowak, Dorota Mehrholz, Wioletta Barańska-Rybak, Roman Nowicki, Chronic venous disorders - common and yet unknown - study of public awareness and primary symptoms in an assorted group of patients, *Advances in Dermatology and Allergology*, Termedia, Warsaw 4/2021 vol.38 – accepted on 27.02.2020

   Impact Factor 1,361; Ministerial Summary 70,000; Index Copernicus 164.57

2. Marcela Nowak, Dorota Mehrholz, Wioletta Barańska-Rybak, Roman Nowicki, Wound debridement products and techniques – clinical examples and literature review, *Advances in Dermatology and Allergology*, Termedia, Warsaw – accepted on 9.11.2020

   Impact Factor 1,361; Ministerial Summary 70,000; Index Copernicus 164.57

3. Marcela Nowak, Dorota Mehrholz, Magdalena Antoszewska, Wioletta Barańska-Rybak, Comparison of the efficacy of novel non-invasive mechanical debridement methods - sterile sponge, monofilament fiber cloth and non-woven cloth impregnated with sodium

hyaluronate and phospholipids in relation to traditional sterile gauze, *Advances in Dermatology and Allergology*, Termedia, Warsaw – accepted 25.06.2021

Impact Factor 1,361; Ministerial Summary 70,000; Index Copernicus 164.57

4. Marcela Nowak, Dorota Mehrholz, Wioletta Barańska-Rybak, Assessment of effectiveness of the full-thickness skin micrograft, using a skin punch method, for accelerating the epithelialisation of the wound bed, *Dermatology Review*, Termedia, Warsaw – accepted on 5.09.2021

   Impact Factor 0,000; Ministerial Summary 20,000; Index Copernicus 120.62

5. Marcela Nowak, Wioletta Barańska-Rybak, Nanomaterials as a Successor of Antibiotics in Antibiotic-Resistant, Biofilm Infected Wounds? *Antibiotics*. 2021; 10(8):941. https://doi.org/10.3390/antibiotics10080941

   Impact Factor 4,639; Ministerial Summary 70,000; Index Copernicus 164.57

Lekarz Marcela Nowak studia na kierunku lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego ukończyła w 2019 r. Od listopada 2020 do października 2021 w ramach programu Erazmus+ otrzymała stypendium w Karolinska Institutet, Center for Molecular Medicine, Sztokholm, Szwecja jako wizytujący badacz. Efektem tego stypendium są dwa artykuły oczekujące w recenzji:1.Topical oxygen therapy for leg ulcer analgesic management; 2. Hailey-Hailey disease and HLA-DQ3 as synergistic risk factors for type 1 diabetes.

Ponadto w trakcie pobytu podjęła się pracy w laboratorium molekularnym przy wieloośrodkowym projekcie Dantrolene as an alternative for treatment of Darier's disease, który przechodzi w fazę badan in vivo.

W październiku 2019r. rozpoczęła studia w Pierwszej Szkole Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego . lek. Marcela Nowak od początku studiów wykazywała aktywna działalność naukowa i organizacyjna. W latach 2017 do 2019 była Przewodniczącą Studenckiego Koła Naukowego English Division przy Katedrze Dermatologii, Wenerologii i Alergologii . Brała udział w wielu konferencjach naukowych otrzymując liczne nagrody Rektora GUM oraz nagrodę Santander dla najlepszego studenta. Jest autorem 10 publikacji w piśmiennictwie krajowym i zagranicznym. Poza językiem ojczystym biegle zna język angielski i szwedzki.

Przewlekła niewydolność żylna (PNŻ) staje się coraz większym problemem dla współczesnej medycyny. PNŻ to istotny problem, nie tylko z medycznego punktu widzenia, ale także ekonomiczny. Chociaż chorobę charakteryzuje wieloletni bezobjawowy lub skąpo objawowy przebieg to ostatnie stadia PNŻ wiążą się z koniecznością wykonania zabiegu operacyjnego lub długotrwałym, bolesnym i kosztochłonnym leczeniem owrzodzeń. Dzięki lepszemu zrozumieniu patomechanizmów i patofizjologii PNŻ owrzodzeń żylnych, a także rozwojowi nauki nowe możliwości leczenia są stale odkrywane i wdrażane. Akronim TIMERS oznacza zorganizowane wytyczne dotyczące metod leczenia ran, które optymalizują wyniki gojenia. Akronim TIMERS, gdzie T oznacza oczyszczenie tkanki, I oznacza kontrolę zapalenia i infekcji, M - równowagę wilgoci, E - brzegi rany i rozwój nabłonka, R oznacza naprawę i regenerację, a S - czynniki społeczne i indywidualne. Największą zmianą w wytycznych TIMERS było dodanie potrzeby dobrego przestrzegania zaleceń pacjenta poprzez dodanie litery R. Zgodnie ze strategią TIMERS, pierwszym krokiem miejscowego leczenia rany jest oczyszczenie rany, czyli usunięcie zdewitalizowanej tkanki, takiej jak martwica. Oczyszczanie rany jest najważniejszą częścią leczenia rany, ponieważ przygotowuje łożysko rany do miejscowego leczenia.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska składa się z pięciu artykułów, w tym jednego artykułu przeglądowego, który stanowi wprowadzenie do tematyki oczyszczania rany. Kolejne trzy publikacje to prace oryginalne prezentujące badania dotyczące świadomości społecznej w zakresie PZŻ, częstości występowania pierwszych objawów PZŻ, skuteczności mechanicznego nieinwazyjnego oczyszczania rany oraz skuteczności mikroprzeszczepów z użyciem stempla dermatologicznego. Piąta publikacja opisuje nowość w leczeniu ran zakażonych biofilmem z wykorzystaniem nanomateriałów. Przeprowadzone badania przedstawiały się następująca

Badanie 1

W badaniu wzięło udział 175 pacjentów. Grupa składała się z przypadkowych pacjentów, którzy brali udział w profilaktycznej ocenie znamion. Badanie wykonano pod okiem specjalisty dermatologa, który ocenił występowanie pierwszych objawów PNŻ. Sporządzono kwestionariusz składający się z dwóch części, jedną do wypełnienia przez pacjenta, a drugą do wypełnienia przez lekarza. Część dla pacjenta zawierała szczegółowe pytania dotyczące wiedzy pacjentów na temat PNŻ. Zaczyna się od pytań tak-nie, czy pacjent zna chorobę i uważa, że jest powszechna. Następnie przechodzi się do złożonych pytań: czy na podstawie

wymienionych objawów pacjent może wskazać (zmęczenie nóg, obrzęk nóg, skurcze nóg, zmiana ucieplenia kończyn, bóle nóg po chodzeniu, owrzodzenia nóg, żylaki, wymioty, łatwa męczliwość) te, które dotyczą PNŻ. To samo dotyczy metod profilaktyki i leczenia.

Badanie 2

Badania dotyczące mechanicznego oczyszczania rany przeprowadzono na pacjentach Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia. Każda grupa składała się z 8 losowo przydzielonych pacjentów poddanych oczyszczaniu odpowiednio: sterylną gąbką, tkaniną z włókna monofilamentowego, włókniną impregnowaną hialuronianem sodu i fosfolipidami oraz tradycyjną sterylną gazą. Za pomocą dokumentacji fotograficznej w odstępach 7-dniowych i pomiarów planimetrycznych w ciągu 30 dni mierzono całkowitą powierzchnię rany i tkankę martwiczą.

Badanie 3

5 pacjentów Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii wzięło udział w badaniu skuteczności mikroprzeszczepów, podczas którego porównywano wielkość owrzodzenia na podstawie dokumentacji fotograficznej wykonanej w dniu zabiegu oraz po 3, 7, 14 i 30 dniach po zabiegu . Powierzchnię owrzodzenia mierzono za pomocą planimetrii.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA z wykorzystaniem odpowiednich testów w zależności od charakteru rozkładu uzyskanych danych. Badania przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej uzyskały akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (zgoda nr NKBBN / 601/2019). Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu.

W opinii Recenzenta w tej części cyklu publikacji brakuje jasno sprecyzowanych wspólnych założeń i celów prowadzonych przez Doktorantkę badań, co nieco utrudnia lekturę dysertacji.

W pierwszej publikacji pt *Chronic venous disorders - common and yet unknown - study of public awareness and primary symptoms in an assorted group of patients,* na liście publikacji 4/2021 w Advances in Dermatology and Allergology, Autorka przedstawia częstość występowania pierwszych objawów PNŻ oraz poziom świadomości społecznej na ten temat.W badaniu wzięło udział 175 pacjentów, średni wiek wynosił 44 lata. Na podstawie badań 64,57%

pacjentów uważało ,że , badanie ultrasonograficzne Duplex (DUS) jest obecnie złotym standardem w diagnostyce PZŻ. 62,85% pacjentów twierdziło, że wie, co to jest PZŻ, a 73,14% twierdzi, że choroba jest powszechna. Jako objawy subiektywne i obiektywne objawy PZŻ kojarzyły się głównie z obrzękiem (70,86%), zmęczeniem nóg (65,14%) i żylakami (69,71%). Większość pacjentów uznało flebektomię (68,57%) i stosowanie pończoch uciskowych (65,71%) jako główne środki terapeutyczne w PZŻ. 13,71% pacjentów twierdzi, że nie zna żadnych sposobów leczenia PZŻ, a 24,57% pacjentów stwierdziło, że suplementacja diety jest skuteczna w leczeniu PZŻ. Niestety, tylko 26,29% pacjentów uznało skleroterapię za wysoce skuteczną metodę leczenia PZŻ. Jeśli chodzi o objawy subiektywne i obiektywne PZŻ 54,86% pacjentów twierdziło, że mają teleangiektazje, 61,71% ma odciski po skarpetkach wieczorem, 30,86% ma żylaki. Dermatolog potwierdził występowanie żylaków u 15,43% pacjentów, a 7,43% pacjentów nie rozpoznało żadnego z rozpoznanych przez lekarza objawów. Stąd też lekarz powinien regularnie dokładnie badać obie nogi. Ostatecznym celem powinno być dzielenie się wiedzą na temat PNŻ i PZŻ wśród społeczeństwa i zachęcenie do dalszej diagnostyki. Mogą to łatwo zrobić lekarze pierwszego kontaktu.

Kolejny artykuł *Wound debridement products and techniques – clinical examples and literature review*, zaakceptowany do publikacji w Advances in Dermatology and Allergology, przedstawia przegląd piśmiennictwa na temat oczyszczania ran i przedstawia wyniki terapeutyczne wybranych metod leczenia stosowanych u pacjentów Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetetu Medycznego. Istnieje wiele technik opracowywania rany zatwierdzonych przez European Wound Management Association. Wybór najodpowiedniejszej metody zależy od wielu czynników: rodzaju tkanki, obecności biofilmu, głębokości i lokalizacji rany, przyczyny (żylnej, tętniczej), umiejętności osoby wykonującej oczyszczanie, kończąc na preferencjach samego pacjenta. W artykule podkreślono, że przy wyborze metody oczyszczania należy w pierwszej kolejności brać pod uwagę ból i przestrzeganie zaleceń przez pacjenta.

W trzeciej pracy pt. *Comparison of the efficacy of novel non-invasive mechanical debridement methods - sterile sponge, monofilament fiber cloth and non-woven cloth impregnated with sodium hyaluronate and phospholipids in relation to traditional sterile gauze*, zaakceptowanej do publikacji w Advances in Dermatology and Allergology, Doktorantka porównuje 4 metody niechirurgicznego, mechanicznego oczyszczania rany. (jałową gąbką, tkaniną z włókna monofilamentowego, włókniną impregnowaną hialuronianem sodu

i fosfolipidami oraz tradycyjną sterylną gazą). Wyniki wykazały, że najbardziej skuteczna jest tkanina monofilamentowa, która usuwa średnio 63,44% ± 32,91% tkanki martwiczej po pierwszym zabiegu i 74,65% ± 30,95% w ciągu 30 dni od aplikacji, w porównaniu do grupy oczyszczanej sterylną gazą średnio tylko 23,53%. % ± 19,16% tkanki martwiczej usuniętej w dniu 0 i 44,95% ± 31,47% usuniętej w dniu 30. Ponadto pacjenci stosujący wszystkie 3 badane produkty wykazywali większą satysfakcję z leczenia niż pacjenci leczeni gazą.

W artykule pt. Assessment of effectiveness of the full-thickness skin micrograft, using a skin punch method, for accelerating the epithelialisation of the wound bed, przyjętym do publikacji w Dermatology Review, przedstawiono wstępne wyniki dotyczące skuteczności mikroprzeszczepów. Średnia liczba przeszczepów umieszczonych w miejscu pobrania wynosiła 5,6 ± 0,980. Cały zabieg trwał średnio 39 ± 4,301 minuty. Średni ból podczas zabiegu w skali VAS (wizualna skala analogowa 1-10) wynosił 4,4 ± 0,927. Średnio 93% ± 4,899 przeszczepów zostało przyjętych w 7. dobie, u 3 pacjentów przyjęto wszystkie przeszczepy. W 30. dobie wszyscy pacjenci stwierdzili, że efekt kosmetyczny jest zadowalający i, że utrzymuje się zadowalający kolor skóry zarówno w miejscu pobrania, jak i biorcy. Blizny w miejscu pobrania były nieliczne. Metoda ta może skrócić gojenie się rany i przyspieszyć epitelializację, bez konieczności hospitalizacji pacjenta przed i po zabiegu. Może znacznie obniżyć koszty leczenia ran u pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami, które stają się coraz większym problemem dla wszystkich lekarzy w całej Europie, zwłaszcza na oddziałach dermatologii. Niewątpliwie randomizowane, kontrolowane badania na większej grupie byłyby wskazane i mogłyby przyczynić się do potwierdzenia naszych wstępnych wyników. Mam nadzieję, iż uzyskane wynki staną sie zachętą dla Doktorantki do dalszych prac obejmujących molekularne aspekty leczenia owrzodzeń za pomocą mikroprzeszczepów.

W ostatnim artykule *Nanomaterials as a Successor of Antibiotics in Antibiotic-Resistant, Biofilm Infected Wounds?* opublikowany w Antibiotics, przedstawia aktualną wiedzę na temat wpływu nanocząsteczek na prewencję i eradykację biofilmu z ran przewlekłych. Celem tego artykułu przeglądowego było szczegółowe opisanie sposobu działania tych cząsteczek, które, jak dowiedziono, mają działanie przeciwdrobnoustrojowe na biofilm, a tym samym pomagają w eliminacji bakterii z przewlekłych ran. Nanocząsteczki mogą wzmocnić sposób działania antybiotyku poprzez zwiększenie jego rozpuszczalności i ułatwienie jego transportu do komórek lub mogą być bezpośrednio bakteriostatyczne lub bakteriobójcze. Do chwili obecnej w dostępnym brak jest danych dotyczących

przechowywania, sposobu podawania nanocząsteczek, ich interakcji z błonami śluzowymi, a także oczyszczania z krwi i wyników odległych dotyczących bezpieczeństwa i skutków ubocznych ich stosowania zatem przeglądowa publikacja lek. Marceli Nowak dobrą przesłanką do prowadzenia przez Autorkę dalszych badań oryginalnych i/lub klinicznych z zastosowaniem nanocząsteczek.

Na podstawie przeprowadzonej analizy piśmiennictwa i uzyskanych w czasie badań wyników Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

1. Badanie ankietowe wykazało, że większość osób nie jest zaznajomiona z PNŻ i jego pierwszymi objawami. Najważniejszym celem ochrony zdrowia powinno być podzielenie się wiedzą na temat PNŻ wśród społeczeństwa i zachęcenie do dalszej diagnostyki.

2. Większość pacjentów przebadanych w badaniu kwestionariuszowym prezentowała objawy początkowych stadiów PNŻ.

3. Ściereczka z monofilamentowego włókna może być potencjalnie postrzegana jako skuteczny następca sterylnej gazy, gdyż zapewnia szybką i łatwą w użyciu metodę oczyszczania rany z mniejszym poziomem bólu podczas oczyszczania.

4. ~~Ponadto~~ Pacjenci stosujący wszystkie 3 badane produkty wykazywali większą satysfakcję z leczenia niż pacjenci leczeni gazą. Wyniki sugerują, że można rozważyć wszystkie te metody, ponieważ są one dobrze akceptowane przez pacjentów i powodują mniejszy ból podczas zabiegu, co jest niezbędne dla dobrego kontaktu z pacjentem i przestrzegania przez niego zaleceń, jak i dla całkowitego ustąpienia zmian.

5. Mikroprzeszczepy skóry za pomocą biopsji mogą być skuteczną i opłacalną alternatywą dla przyspieszenia epitelializacji ziarninujących owrzodzeń kończyn dolnych. Metoda ta może skrócić gojenie się rany i przyspieszyć naskórkowanie, bez konieczności hospitalizacji pacjenta przed i po zabiegu. Może znacznie obniżyć koszty leczenia ran u pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami.

6. Nanocząsteczki mogą w przyszłości zastąpić antybiotyki w prewencji i eradykacji biofilmu z ran przewlekłych.

W tej czesci recenzji chiałabym powrócić do braku detalicznego sformułowania wspólnych celów pracy z których poinny wypłynac sformułowane powyzej przez Doktorantke wnioski.

Uważam, że lek. med. Marcela w swoich pracach składających się na rozprawę doktorską podjęła się ciekawego i nowatorskiego tematu. Przeprowadziła bardzo ciekawą łączną analizę różnych aspektów PŻŻ, które są bardzo cennym uzupełnieniem prowadzonych do tej pory badań nie tylko na świecie, ale również w macierzystej dla Doktorantki Klinice.

Podsumowując, oceniam cykl prac składający się na rozprawę doktorską lek. med. Marceli Nowak bardzo pozytywnie. Opublikowane prace w renomowanych, recenzowanych czasopismach posiadającym wskaźnik wpływu świadczą, że podjęta przez Doktoranta tematyka badań wpisuje się w nowoczesne trendy naukowe. Przedstawiony do recenzji cykl publikacji pokazuje również, że Doktorantka jest osobą umiejącą prowadzić badania oraz wyciągać odpowiednie wnioski. Rozprawa odpowiada warunkom ustanowionym w Ustawie o nadawaniu stopni i tytułów naukowych. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Marceli Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na nowatorski aspekt prowadzonych badań oraz publikacje uzyskanych wyników w prestiżowych impaktowanych czasopismach oraz ze względu na ogólny dorobek Autorki wnioskuje również o **wyróżnienie** pracy.

Z poważaniem