

Prof. Andrzej Wojtowicz

Recenzent

WUM – Zakład Chirurgii Stom.

Warszawa dn.19.12.2021

Sz. P. Dr hab. Edyta Paczkowska
Przewodnicząca Rady Naukowej
Dyscypliny Nauki Medyczne

Recenzja pracy habilitacyjnej

Dr n med. Macieja Sikory

w związku z ubieganiem się o nadanie stopnia doktora habilitowanego pracy pt. **“Biochemiczne i kliniczne badania jakości i przydatności tytanowych płytek 3D stosowanych w leczeniu pacjentów ze złamaniami wyrostka kłykciowego żuchwy”**.

Kandydat do tytułu doktora habilitowanego w swojej działalności naukowej, stanowiącej cykl publikacji przedstawionych do recenzji - podjął niezwykle ważną tematykę dotyczącą złamań wyrostka kłykciowego żuchwy. W swoich pracach publikowanych w pismach posiadających indeksację Impact Factor oraz innych opisuje wyniki badań nad zastosowaniem różnych metod chirurgicznych, służących do leczenia złamań wyrostka kłykciowego - począwszy od zespolenia szwem kostnym, poprzez metody typu “ancor screw”, czy modyfikację “lag screw” aż do zastosowania nowoczesnych technik z wykorzystaniem płytek do osteosyntezy. Badaniom i ocenie autora podlegają różne rodzaje płytek do osteosyntezy, wykonane z różnych stopów tytanu, a zatem o zróżnicowanych powierzchniach i właściwościach biologicznych.

Płytki do osteosyntezy i śruby z nimi związane, były hodowane w środowisku ludzkich

ustalonych linii komórek monocytarnych THP-1 o znanych i opisanych właściwościach biologicznych, szczególnie w odniesieniu do metali w tym metali ciężkich. W badaniach wykorzystano standardowe, dostępne na rynku płytki do osteosyntezy:

- DePuy Synthes (Renam, USA), z czystego tytanu TiCP-DIN ISO 5832-2, śruby ze stopu tytanowego (TAN)-DIN 5832-11
- KLS Martin (Mühlheim, Niemcy) z czystego tytanu DIN-ISO 5832-2, DIN 17850 i ASTM F 67, śruby ze stopu tytanowego Ti-6Al- 4V DIN ISO 5832-3, DIN 17851 i ASTM F 136a
- Medartis (Basel, Szwajcaria), śruby ze stopu tytanowego ASTM F136, ISO 5832-2.

Celem początkowych badań i pierwszej pracy wchodzącej w cykl prac podlegających ocenie do przewodu habilitacyjnego - było określenie wpływu płytek i dedykowanych im śrub o powyższych składach chemicznych - na komórkową syntezę mediatorów stanu zapalnego prostaglandyny E₂ (PGE₂) i tromboksanu B₂ (TXB₂), stanowiących znany szlak metaboliczny Cyklooksygenaz. Badanie to miało na celu stwierdzenie stymulacji monocytów THP-1 in vitro w warunkach podobnych do odpowiedzi na ciało obce i potencjalnego przewlekłego stanu zapalnego.

Uzyskane wyniki wykazały, iż wszystkie rodzaje płytek tytanowych/śrub w hodowli, w środowisku komórek THP-1 nie powodowała istotnego statystycznie zwiększenia stężenia PGE₂ i TXB₂, a uzyskane wyniki wskazują, iż tytanowe płytki 3D oraz dedykowane im fabryczne śruby nie zwiększają aktywności COX-2, a co za tym idzie nie stymulują reakcji zapalnej z nią związanej, pomimo pewnych różnic w składzie badanych materiałów zespalających pozyskanych od poszczególnych producentów. Fakt ten stanowi potwierdzenie i zasadność stosowania tej najbardziej zaawansowanej metody: osteosyntezy minipłytkami tytanowymi. Wybór firmy, a w ślad za tym rodzaju tytanu lub też tlenków/stopów tytanu dedykowanych dla płytek /śrub nie powodują żadnych reakcji zapalnych w warunkach in vitro w czasie hodowli. Odsetek powikłań o charakterze uczulenia na tytan i jego stopy – to poniżej 0,5 %. Stąd istnieje prawdopodobieństwo kliniczne powikłań prowadzących do nasilonych reakcji zapalnych na wszczepione płytki i śruby do osteosyntezy, mimo, iż w warunkach in vitro - reakcji zapalnych nie stwierdzono. Obserwacje powyższe skłoniły badacza do oceny roli innych mediatorów stanu zapalnego: metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 oraz interleukin IL-1 i IL-6 w

reakcji na zastosowanie płytek do osteosyntezy.

Metodologia badań in vitro i wyniki zostały opublikowane w kolejnych dwóch kolejnych pracach z IF. Metaloproteinazy (MMP) są grupą enzymów proteolitycznych, aktywowanych w reakcjach zapalnych wraz z ich inhibitorami TIMP, mają zdolność degradacji/przebudowy składników macierzy pozakomórkowej (ECM) i błony podstawnej naczyń krwionośnych. Występują w postaci wolnej lub zakotwiczonej w błonie komórkowej, a ich synteza odbywa się w komórkach tkanki łącznej, leukocytach, monocytach-makrofagach, endotelocytach, a także w komórkach nowotworowych. Składniki macierzy zewnątrzkomórkowej są głównymi substratami metaloproteinaz, a przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej to efekt katalizy przez enzymy MMP-TIMP. Hodowla elementów płytek/śrub nie spowodowała istotnego statystycznie wzrostu ekspresji zarówno MMP-2, jak i MMP-9 we wszystkich badanych systemach. Wynik ten potwierdza brak reaktywności tytanu/stopu tytanu na ustalone linie monocytarne THP-1 w aspekcie enzymatycznej degradacji tkanek, jako wynik potencjalnej reakcji na ciało obce.

Podobnie autor stwierdził, iż hodowla komórek THP-1 z tytanowymi płytkami i dedykowanymi im śrubami - nie spowodowała istotnego statystycznie wzrostu stężenia IL-1 i IL-6. Uzyskane wyniki wskazują, iż tytanowe płytki 3D i kompatybilne z nimi śruby nie powodują zwiększenia prozapalnej odpowiedzi makrofagów związanej z uwalnianiem IL-1 i IL-6.

Ostatnia z publikowanych 5 prac do cyklu habilitacyjnego jest pracą kliniczną, dotyczącą zastosowania tytanowych płytek 3D w leczeniu chirurgicznym chorych z ZWKŻ, zgodnie z Deklaracją Helsińską, oraz zgodą Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (KB-0012/43/06/2020/Z). Autor przedstawił własne doświadczenia w leczeniu chirurgicznym 113 pacjentów z ZWKŻ, operowanych w Pododdziale Chirurgii Szcękowo-Twarzowej SP ZOZ MSWiA w Kielcach w latach 2013-2019, u których zastosowano tytanowe płytki do osteosyntezy. Praca stanowi analizę epidemiologiczną:

-w grupie badanej znalazło się 100 mężczyzn i 13 kobiet,

- u 56% pacjentów przyczyną urazu było pobicie, u 28% upadek, a 7% pacjentów doznało urazu komunikacyjnego.

- 50% chorych operowanych było między 4 a 10 dobą od urazu
- u 67% pacjentów stwierdzono wielomiejscowe złamanie żuchwy,
- u 32% izolowane złamanie jednego wyrostka kłykciowego żuchwy,
- u 78% pacjentów zdiagnozowano złamanie podstawy wyrostka kłykciowego,
- u 22% złamanie niskie szyjki wyrostka kłykciowego żuchwy (klasyfikacja AOCMF),
- w ponad 87% przypadków stwierdzono złamanie z przemieszczeniem.

Na podstawie analizy klinicznej i radiologicznej - nie stwierdzono złamania płytki 3D u żadnego z 113 pacjentów, natomiast u czterech chorych (3%) stwierdzono poluzowanie jednej lub więcej śrub, ale w żadnym przypadku nie zaburzyło to procesu gojenia złamań.

Oceniany cykl prac, stanowiący podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, dotyczył badań in vitro płytek i śrub do osteosyntezy oraz klinicznej analizy epidemiologicznej, przeprowadzonej na grupie 113 pacjentów dotkniętych złamaniami wyrostka kłykciowego żuchwy ZWKŻ w aspekcie bezpieczeństwa stosowania tytanowych płytek 3D, w kontekście reakcji zapalnej / reakcji na ciało obce organizmu. Dane doświadczalne wykazały brak reakcji komórek makrofagalnych w badaniach in vitro na stymulację reakcji na tytan/ stop tytanu różnych producentów płytek do osteosyntezy. Wyniki analizy epidemiologicznej mają niezwykley walor kliniczny; mogą służyć klinicytom w podejmowaniu decyzji o wyborze właściwej metodologii do osteosyntezy po złamaniach wyrostka kłykciowego.

Analiza bibliograficzna to dorobek publikacyjny obejmujący 30 publikacji pełnotekstowych (18 prac oryginalnych, 6 prac przeglądowych i 6 prac kazuistycznych). 18 prac kandydata zostało opublikowanych w czasopismach zagranicznych: (Journal of Craniomaxillofacial Surgery, Journal of Clinical Medicine, Caries Research, Oral Diseases, International Journal of Molecular Sciences, International Journal of Environmental Research and Public Health, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, Fluoride, Applied Sciences, Tissue and Cell) oraz w 12 w czasopismach polskich (Acta Biochimica Polonica, Ginekologia Polska, Magazyn Stomatologiczny, Pomeranian Journal of Life Sciences, Biuletyn Magnezologiczny).

Sumaryczny IF publikacji wynosi 41.704, punktacja MEiN – 1398 punktów. W 17 publikacjach kandydat występuje jako pierwszy autor (w tym we wszystkich 5 pracach składających się na oceniany cykl). Dwie prace oryginalne kandydat opublikował przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora (IF = 0; MEiN = 7). Dorobek naukowy kandydata został zwielokrotniony. **Liczba cytowań prac, których jest współautorem wynosi 61, bez autocytowań - 43. Indeks Hirscha = 5 (wg Web of Science Core Collection 24.05.2021).**

Podsumowanie

Kandydat spełnia wszystkie kryteria wymagane do wystąpienia o tytuł doktora habilitowanego.

- wystarczający, znaczny dorobek naukowy zwielokrotniony punktacją IF po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych,
- zgoda komisji bioetycznej na przeprowadzenie badań klinicznych,
- wysoko oceniam warsztat naukowo-badawczy, pozwalający na prowadzenie badań in vitro,
- nadanie swojej działalności naukowo-badawczej kierunku do realizacji zainteresowań klinicznych - traumatologii szczękowo-twarzowej. Kandydat udowodnił, iż jest doświadczonym klinicystą o dużej wiedzy w zakresie badań przedklinicznych.

Analizując przedstawione mi dokonania naukowo-badawcze, kliniczne, a także dokumentację dotyczącą publikacji naukowych, dokumentację formalną, administracyjną – wysoko oceniam dotychczasową działalność naukową i kliniczną kandydata do tytułu doktora habilitowanego - Macieja Sikory - jednocześnie wnosząc do Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne – o dopuszczenie kandydata do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego - moja opinia jest całkowicie pozytywna.



