



**UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU**

KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

**Adres :
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań**

tel. (0-61) 869-12-85, 869-16-12

fax. (0-61) 869-15-72

e-mail: dermatologia@spsk2.pl

**OCENA
ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

**pt. „Badanie aktywności enzymatycznej hydrolaz lizosomalnych granulocytów
wielojądrzastych obojętnochłonnych oraz czynności wątroby
u chorych z grzybicą paznokci leczonych terbinafiną”**

LEKARZA MED. ROBERTA KIJOWSKIEGO

Terbinafina jest lekiem przeciwgrzybiczym do stosowania doustnego i miejscowego.

Terbinafina, jest pochodną alliloaminy o działaniu przeciwgrzybiczym. Terbinafina jest skuteczna wobec wielu gatunków dermatofitów, pleśni, a także drożdżaków i niektórych innych grzybów chorobotwórczych. Działanie terbinafiny, podobnie jak leków przeciwgrzybiczych z grupy pochodnych imidazolu i triazolu, prowadzi do zahamowania syntezy ergosterolu, niezbędnego składnika błony komórkowej grzybów. Błona komórkowa ulega uszkodzeniu, czego konsekwencją jest śmierć komórek grzyba.

Po podaniu doustnym terbinafina odkłada się w skórze (zwłaszcza w warstwie rogowej naskórka), włosach (wydziela się też z łojem osiągając duże stężenie w mieszkach włosowych) i paznokciach, uzyskując stężenie grzybobójcze.

Preparat jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych wywołanych przez dermatofity, takich jak: grzybica skóry, w tym, tułowia, pachwin, stóp, a przede wszystkim grzybica paznokci.

Terbinafina jest lekiem bezpiecznym, jednak ze względu na to, że jest stosowana ogólnie wymaga ostrożności.

Nie zaleca się stosowania preparatu u osób z przewlekłą lub ostrą chorobą wątroby. Choroby wątroby mogą powodować znaczne zmniejszenie wydalania leku co może wydłużać czas jego działania i nasilać je. Rzadko może wystąpić zatrzymanie żółci i zapalenie wątroby. Jeżeli wystąpią objawy mogące świadczyć o zaburzeniu czynności wątroby, takie jak: nudności lub wymioty, zmęczenie, złe samopoczucie, ciemna barwa moczu, jasny stolec, żółtaczka, brak łaknienia, ból w prawym podżebrzu należy niezwłocznie zaprzestać stosowania preparatu.

U niektórych osób, zwłaszcza u chorych ze współistniejącymi ciężkimi chorobami, stosowanie preparatu może być związane z wystąpieniem działania hepatotoksycznego. Bardzo rzadko obserwowano ciężką niewydolność wątroby, prowadzącą niekiedy do śmierci lub wymagającą przeszczepu wątroby. Zwykle przed rozpoczęciem leczenia terbinafiną oraz w jego trakcie konieczne jest badanie parametrów charakteryzujących czynność wątroby.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt.: „Badanie aktywności enzymatycznej hydrolaz lizosomalnych granulocytów wielojądrzastych obojętnochłonnych oraz czynności wątroby u chorych z grzybicą paznokci leczonych terbinafiną”, której Autorem jest lek. Robert Kijowski została poświęcona omówieniu ważnego zagadnienia współczesnej dermatologii i mikologii oraz farmakologii dotyczącego badania aktywności enzymów lizosomalnych oraz czynności wątroby u chorych z grzybicą paznokci leczonych terbinafiną.

Zarówno grzybice skóry, włosów jak i paznokci stanowią istotny problem epidemiologiczny, społeczny i terapeutyczny.

Częstą formą kliniczną zakażenia grzybiczego jest grzybica paznokci, która według różnych szacunków dotyczy od kilku do kilkunastu procent ogólnej populacji. Z epidemiologicznego punktu widzenia, w rozwoju zakażenia grzybiczego istotną rolę odgrywa źródło zakażenia oraz poziom wirulencji zarazka ale także stan zdrowia zakażonego i warunki w których się znajduje. W zdecydowanej większości inwazja grzybów przede wszystkim dermatofitów, jest ograniczona do powierzchownej, zrogowaciałej warstwy naskórka oraz włosów i paznokci.

W ostatnich latach obserwowany znamieny postęp w medycynie obarczony jest paradoksalnie wzrostem zakażeń, w tym grzybiczych. Znaczna poprawa skuteczności leczenia grzybicy paznokci nastąpiła po wprowadzeniu do lecznictwa preparatów przeciwgrzybiczych nowej generacji, pochodnych azolowych oraz terbinafiny. Zarówno terapeutyki starszej generacji, jak i nowe leki przeciwgrzybicze nie są pozbawione działań ubocznych.

Terbinafina jest metabolizowana w wątrobie, dlatego przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia ogólnego terbinafiną, które jest wymagane przy leczeniu grzybicy paznokci, zalecane jest sprawdzenie czynności i wydolności wątroby.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została zredagowana w sposób wymagany dla tego typu opracowań. Praca została podzielona na 7 rozdziałów. Zawiera 26 tabel i 24 ryciny.

We **Wstępie** na podstawie przeglądu obszernego piśmiennictwa Doktorant przedstawia w wyczerpujący sposób aktualny stan wiedzy na temat etiologii, epidemiologii oraz klinicznych postaci grzybicy paznokci. Omawia zagadnienia dotyczące granulocytów wielojądrowych oraz zawartych w nich enzymów lizosomalnych. Doktorant opisuje metody leczenia grzybicy paznokci i zasady diagnostyki biochemicznej, pozwalającej ocenić wydolność wątroby.

Cele pracy zostały sformułowane jasno i precyzyjnie. Celem pracy, było przebadanie sprawności metabolicznej wątroby poprzez ocenę aktywności wybranych enzymów i ocena wyników testów sprawdzających.

Rozdział **Material i metody** zawiera informację na temat grupy odniesienia 41 osób zdrowych oraz grupy badanej 55 osób chorych na grzybicę paznokci stóp, którzy pozostawali pod opieką Kliniki, Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Rozpoznanie stawiano na podstawie badania mikologicznego. Autor dokładnie opisał zastosowane metody diagnostyki mikologicznej.

Opisano sposób leczenia grzybicy paznokci stóp z użyciem preparatu terbinafiny, 250 mg na dobę przez 12 tygodni.

Metody badań laboratoryjnych w tym sposób pobrania materiału do badania, metody izolacji lizosomów oraz przeprowadzenie oznaczeń enzymów, opisano bardzo dokładnie i szczegółowo.

W analizie statystycznej posłużono się typowymi, prawidłowo dobranymi metodami zwykle stosowanymi w obliczeniach wyników badań naukowych.

Rozdział **Wyniki badań** w którym omówiono uzyskane wyniki z przeprowadzonych w ocenianej pracy doktorskiej badań i obserwacji, został zilustrowany kolorowymi, profesjonalnymi wykresami i tabelami zawierającymi wyniki przeprowadzonych analiz statystycznych, co bardzo podnosi wiarygodność i wartość pracy.

Uzyskane wyniki zostały szeroko omówione w rozdziale **Dyskusja**.

Autor wykazał bardzo dobrą znajomość przedmiotu, obiektywizm w ocenie wyników i umiejętność wyprowadzania wniosków w oparciu o piśmiennictwo i doświadczenia własne.

Rozprawę kończą 4 **wnioski**, które wynikają z przeprowadzonych szczegółowych analiz. **Wnioski** odpowiadają na postawione cele pracy.

Terbinafina zastosowana u chorych na grzybicę paznokci, obserwowanych przez Doktoranta, nie wywierała szkodliwego wpływu na badane parametry czynności wątroby.

Bibliografia wykorzystana w pracy obejmuje 185 pozycji piśmiennictwa specjalistycznego głównie polskiego, ale i obcojęzycznego.

Piśmiennictwo, zostało dobrane trafnie do tematu pracy.

Badania w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej uzyskały zgodę komisji bioetycznej na prowadzenie badań. Egzemplarz ocenianej pracy zawiera również streszczenie, wykaz skrótów stosowanych w pracy oraz załączniki.

Drobne nieścisłości stylistyczne i edytorskie uchybienia nie obniżają wartości merytorycznej pracy.

Oceniana praca doktorska stanowi wartościowe studium dotyczące oceny leczenia grzybicy paznokci stóp terbinafiną. Uzyskane wyniki świadczą o możliwości wykorzystania tych badań w praktyce lekarza dermatologa.

Przedłożona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt.: „Badanie aktywności enzymatycznej hydrolaz lizosomalnych granulocytów wielojądrzastych obojętnochłonnych oraz czynności wątroby u chorych z grzybicą paznokci leczonych terbinafiną” autorstwa lek. Roberta Kijowskiego spełnia ustawowe warunki, wymagane dla rozpraw doktorskich.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wniosek o przyjęcie ocenianej pracy, jako rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i prosić o dopuszczenie lek. Roberta Kijowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. zw. dr hab. Zygmunt Adamski

Poznań, 10 lutego 2016 r.