Prof. dr hab. n. med. Renata Świątkowska-Stodulska
Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-210 Gdańsk, ul. Skłodowskiej-Curie 3a

Gdańsk, 31.08.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Łukasza Kluczyńskiego
„Ocena stanu zdrowia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przysadki o różnej etiologii i początku choroby- obserwacja długoterminowa"
Promotor: dr hab. n. med. Aleksandra Gilis-Januszewska, prof. UJ

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została zrealizowana w Katedrze i Klinice Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Doktorant za temat swoich badań wybrał ocenę stanu zdrowia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przysadki w obserwacji długoterminowej.

Rozprawa doktorska lekarza Łukasza Kluczyńskiego podejmuje ważny i aktualny temat, zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia. Niedoczynność przysadki jest jednostką o niejednorodnej manifestacji klinicznej, zależnej od bardzo wielu czynników, m. in.: etiologii, czasu trwania choroby, wieku, w którym doszło do niedoborów poszczególnych hormonów tropowych lub/i wazopresyny. Ten różnorodny przebieg i obraz kliniczny sprawiają, iż niedoczynność przysadki stanowi wyzwanie dla klinicystów zarówno na etapie rozpoznania jak i leczenia pacjenta.

Na osiągnięcie naukowe lekarza Łukasza Kluczyńskiego, stanowiące podstawę postępowania o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, składa się cykl czterech spójnych tematycznie publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach z listy Journal Citation Reports:

1. Gilis-Januszewska A, Kluczyński Ł, Hubalewska-Dydejczyk A.: *Traumatic brain injuries induced pituitary dysfunction: a call for algorithms*. Endocrine Connections. 2020;9(5): R112- R123. doi: 10.1530/EC-20-0117 (IF 3,221; MNiSW 100 pkt.).
2. Kluczyński Ł, Gilis-Januszewska A, Godlewska M, Wójcik M, Zygmunt-Górska A, Starzyk J, Hubalewska-Dydejczyk A. *Diversity of pathological conditions affecting pituitary stalk.*

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk | 58 349 11 11 | info@gumed.edu.pl

Journal of Clinical Medicine. 2021;10(8),1962. https://doi.org/10.3390/jcm10081692 (IF 4,964; MNiSW 140 pkt.).

3. Kluczyński Ł, Morawiec-Sławek K, Pantofliński J, Opalińska M, Sowa-Staszczak A, Grochowska A, Gilis-Jauszewska A, Hubalewska-Dydejczyk A. *Pituitary stalk metastasis of neuroendocrine tumor of unknown origin*. Endokrynologia Polska. 2022;73(6):992-993. doi:10.5603/EP.a2022.0082 (IF 1,569; MNiSW 40 pkt.).
4. Gilis-Januszewska A, Kluczyński Ł, Rogoziński D, Hubalewska-Dydejczyk A. *Radiological and hormonal improvements in a 22-year-old patient with lymphocytic hypophysitis- the watchful waiting approach*. Endokrynologia Polska 2020;71(1):104-105. Doi: 10.5603/EP.a2019.0046 (IF 1,569; MNiSW 40 pkt.).

Łączny współczynnik oddziaływania *Impact Factor* dla powyższego cyklu publikacji wynosi 11.323. Znaczący udział doktoranta w powyższych publikacjach potwierdzają oświadczenia współautorów. We wszystkich publikacjach doktorant jest pierwszym autorem lub pierwszym współautorem. Wartość merytoryczna przestawionych wyżej prac została pozytywnie oceniona przez recenzentów w procesie publikacyjnym.

Wyniki badań i opracowań będących podstawą rozprawy doktorskiej lekarza Łuksza Kluczyńskiego były prezentowane w formie doniesień na licznych kursach i konferencjach krajowych i zagranicznych.

Przedstawiona mi do recenzji praca obejmuje 91 stron z podziałem na: spis treści, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz skrótów, wstęp, cel rozprawy doktorskiej, omówienie kolejnych publikacji, podsumowanie wyników oraz wnioski, piśmiennictwo, streszczenie pracy w języku polskim oraz angielskim. Do pracy załączono kopie publikacji wchodzące w skład rozprawy oraz prac powstałych przed otwarciem przewodu doktorskiego, ale będących, jak podaje autor, „jego inspiracją oraz punktem wyjścia"; a także oświadczenia współautorów publikacji.

W krótkim, ale treściwym wstępie doktorant przybliża informacje na temat epidemiologii, etiologii, obrazu klinicznego oraz powikłań niedoczynności przysadki, podkreślając zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz zmniejszoną oczekiwaną długość życia w tej grupie pacjentów. Zwraca również uwagę na istotny aspekt społeczny choroby. Ta część pracy dowodzi dobrej tematyki, zrozumienia badanego zagadnienia i uzasadnia sformułowanie celu pracy.

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk | 58 349 11 11 | info@gumed.edu.pl

Doktorant za główny cel pracy postawił sobie ocenę stanu zdrowia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przysadki o różnej etiologii i początku choroby na podstawie ich długoterminowej obserwacji. Cele szczegółowe, zawarte w 3 punktach, precyzyjne przedstawiają zamierzenia badawcze doktoranta.

Główna część rozprawy doktorskiej składa się z czterech publikacji oraz ich omówienia. Cykl prac otwiera artykuł poglądowy opublikowany w *Endocrine Connetions*, w której doktorant dokonał podsumowania aktualnego stanu wiedzy na temat pourazowej dysfunkcji przysadki, z uwzględnieniem epidemiologii, patogenezy oraz obrazu klinicznego zarówno ostrej jak i przewlekłej fazy choroby. Na szczególną uwagę zasługuje opracowanie przez doktoranta algorytmu postepowania u pacjentów z pourazową niedoczynnością przysadki. Przedstawia on kolejne etapy diagnostyczne z uwzględnieniem ciężkości przebytego urazu, współistniejących dodatkowych czynników, takich jak: obecność złamań kości czaszki, starszy wiek, czasu jaki upłynął od urazu czy obecności towarzyszących objawów: poliurii i polidypsji. Zaproponowany algorytm znajdzie bez wątpienia zastosowanie kliniczne i ułatwi podejmowanie właściwych kroków diagnostycznych w codziennej praktyce specjalistów wielu dziedzin medycyny, a w szczególności endokrynologów, neurochirurgów czy anestezjologów.

W kolejnej pracy opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine,* stanowiącej opracowanie oryginalne, doktorant poddał retrospektywnej analizie 60 pacjentów ze zmianami w obrębie lejka przysadki. W zależności od rodzaju występującej patologii, oceniono funkcję hormonalną przedniego i tylnego płata przysadki oraz prezentowany obraz kliniczny. Poza szczegółowo przedstawionymi, w obszernych tabelach, wynikami przeprowadzonej obserwacji z uwzględnieniem etiologii wrodzonej, zapalnej, nowotworowej oraz idiopatycznej, bardzo ważną konkluzją tej pracy jest opracowane kolejnego algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego, tym razem u pacjentów ze zmianami morfologicznymi w obrębie lejka stwierdzonymi w badaniu MRI. Z uwagi na trudną dostępność zmian o tej lokalizacji do biopsji i związane z tym wysokie ryzyko, obraz MRI jest najważniejszym narzędziem diagnostycznym. Dlatego też, na szczególną uwagę zasługuje szczegółowy opis obrazu radiologicznego poszczególnych patologii w obrębie lejka. Wartość pracy podnosi wieloletni okres obserwacji większości pacjentów włączonych do badania wraz z analizą zmian w obrazie MRI w postaciach nabytych choroby.

Kolejne dwie prace opublikowane w *Endokrynologii Polskiej* przedstawiają analizę przypadków pacjentów z niedoczynnością przysadki; w pierwszym przypadku- wtórnej do zmiany

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk | 58 349 11 11 | info@gumed.edu.pl

metastatycznej nowotworu neuroendokrynnego; w drugim- do zapalenia przysadki. Wnikliwe opisy przedstawione przez doktoranta potwierdzają możliwą różnorodną etiologię i manifestację kliniczną niedoczynności przysadki. Na podstawie poczynionych obserwacji własnych, doktorant podkreśla konieczność wykluczenia zmian o charakterze wtórnym w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie lejka przysadki oraz indywidualizacji postępowania w przypadku zapalenia przysadki.

6 wniosków wynikających z opublikowanych prac stanowi podsumowanie wyników. Wnioski te są zgodne z postawionymi celami badawczymi.

Moja drobna uwaga dotyczy jedynie tabel 3-6 w publikacji nr 2, które z uwagi na ilość zawartych w nich danych są mało czytelne.

Podsumowując pragnę podkreślić, iż cykl publikacji składający się na osiągnięcie naukowe oceniam bardzo pozytywnie. Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Została ona dobrze zaplanowana i przeprowadzona. Stanowi ona wartościowy wkład w rozwój wiedzy w zakresie etiologii i diagnostyki niedoczynności przysadki. Doktorant wykazał się dobrym przygotowaniem merytorycznym, umiejętnością formułowania problemów i założeń oraz wyborem odpowiednich narzędzi badawczych.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa lekarza Łukasza Kluczyńskiego zatytułowana *Ocena stanu zdrowia dorosłych pacjentów z niedoczynnością przysadki o różnej etiologii i początku choroby – obserwacja długoterminowa* spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lica 2018. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r., poz.1669 z pózn.zm.).

Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Łukasza Kluczyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

R. Świętkowska-Stodulska

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk | 58 349 11 11 | info@gumed.edu.pl