

dr hab. inż. Marcin Basiaga, prof. PŚ
Katedra Biomateriałów i Inżynierii Wyrobów Medycznych
Wydział Inżynierii Biomedycznej
Politechnika Śląska
ul. Roosevelta 40
41-800 Zabrze

Zabrze, 06.12.2023 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Jagody KUROWIAK
pt.: „Analiza właściwości materiałowych i mechanicznych stentów
pod kątem wzrostu skuteczności leczenia stenozы cewki moczowej”
zrealizowanej pod kierunkiem
promotora: dr. hab. inż. Tomasza Klekiela, prof. UZ
i promotor pomocniczej dr inż. Agnieszki Mackiewicz

Recenzja rozprawy doktorskiej została opracowana na podstawie uchwały nr 928 Senatu Uniwersytetu Zielonogórskiego z dnia 25.10.2023 roku oraz zlecenia Dyrektora Instytutu Inżynierii Mechanicznej prof. dr hab. inż. Justyny Patalas-Maliszewskiej.

1. Charakterystyka ogólna pracy

Urologia to dziedzina medycyny, która skupia się na diagnostyce, leczeniu oraz profilaktyce chorób układu moczowo-płciowego. Wraz z rozwojem technologii medycznych, zmianami stylu życia oraz wydłużeniem życia ludzi, pewne choroby urologiczne stały się bardziej powszechne w XXI wieku. Choroby urologiczne stanowią obecnie poważny problem zdrowotny ludzi na całym świecie. To wszelkiego rodzaju schorzenia dotyczące nerek, pęcherza moczowego, cewki moczowej oraz organów płciowych. Mogą one dotyczyć osób w każdym wieku, zarówno mężczyzn, jak i kobiet, a także dzieci. Zwężenie męskiej cewki moczowej jest pro-

blemem notowanym od 2500 lat. Pomimo upływającego czasu jest jednym z częściej spotykanych schorzeń dotyczących dolnego odcinka dróg moczowych, z którym lekarz specjalista spotyka się w swojej praktyce zawodowej. Zwężenie cewki moczowej spowodowane jest uszkodzeniem lub zniszczeniem tkanek ściany cewki. Proces gojenia powoduje zmniejszenie obwodu cewki moczowej, przez co zmniejsza się jej światło przekroju. Podrażnienie moczem we wczesnym okresie po urazie miejsca uszkodzenia jest dodatkowym czynnikiem nasilającym miejscowy stan zapalny. Może to prowadzić w przyszłości do całkowitego zamknięcia światła cewki moczowej. Leczenie i rekonstrukcja zwężenia cewki moczowej wciąż stanowi spore wyzwanie dla chirurgii urologicznej. W praktyce wykorzystuje się różne rozwiązania dobierając je odpowiednio w zależności od etiologii powstania, lokalizacji oraz długości zwężenia. Do obecnie stosowanych metod leczenia zwężonej cewki moczowej należą: uretrotonia, połączenia end to end czy uretroplastyka. Jednakże w związku z wysokim odsetkiem niepowodzeń tych zabiegów chirurgicznych ciągle poszukuje się nowych metod leczenia, które skutecznie zapobiegałyby ponownemu zwężeniu cewki moczowej. W ostatnich latach zaobserwowano duże zainteresowanie i postęp w projektowaniu oraz różnorodnym podejściu do wytwarzania stentów urologicznych. Stentowanie, jako alternatywa do leczenia stenozy cewki moczowej obecnie skupia uwagę wielu naukowców. Niestety do dnia dzisiejszego nie udało się opracować „idealnej” konstrukcji oraz dobrać odpowiedni materiał na stent, który byłby w stanie sprostać wymaganiom stawianym stentom cewki moczowej. Takie aspekty jak dobór odpowiedniej metody implantacji, odpowiednia konstrukcja stentu, technologia wytwarzania oraz biogodność zastosowanego materiału na stent mają fundamentalny wpływ na skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia.

Problematykę recenzowanej pracy uważam za aktualną i uzasadnioną oraz ukierunkowaną na aspekt poznawczy. Tematyka badawcza opiniowanej pracy ma charakter mulidyscyplinarnej, ale większości dotyczy dyscypliny naukowej „*Inżynieria Mechaniczna*”. To przede wszystkim ze względów użytecznych podjęto badania, które miały na celu analizę wymagań związanych z określeniem warunków biomechanicznych prawidłowego funkcjonowania stentu urologicznego w leczeniu stenozy cewki moczowej. Dlatego uważam, że temat rozprawy został dobrany właściwie i dobrze ukierunkowany przede wszystkim w aspekcie poznawczym, jak i użytecznym. W związku z powyższym tematykę opiniowanej pracy uważam za celową i aktualną z naukowego i praktycznego punktu widzenia.

Przedstawiona do opinii rozprawa liczy 150 stron, co w sposób kompletny pozwoliło opisać analizowany problem, bez nadmiernej rozbudowy pracy pod względem objętości. Praca jest przejrzysta i starannie napisana. Rozprawa doktorska ma tradycyjny układ i składa się

części literaturowej oraz części badawczej. Spis literatury obejmuje 201 pozycji, w większości z ostatnich 10 lat. Pracę uzupełnia spis rysunków (64 pozycji) i tabel (16 pozycji), streszczenie w języku polskim i angielskim.

Rozprawa doktorska została zrealizowana ze środków finansowych pozyskanych z Narodowego Centrum Nauki w latach 2017 – 2021 – grant OPUS 11 o numerze DEC-2016/21/B/ST8/-1972 „Interakcja bioresorbowalnego materiału z tkanką w warunkach zmiennych odkształceń na przykładzie cewki moczowej

2. Ocena części literaturowej rozprawy

Część literaturowa obejmuje wprowadzenie do omawianego zagadnienia i problemu stenozy męskiej cewki moczowej. Autorka w ramach części literaturowej scharakteryzowała budowę układu moczowo-płciowego, który jest jednym z najważniejszych układów w organizmie i jest odpowiedzialny za monitorowanie oraz kontrolę poziomu elektrolitów, a także regulację objętości, ciśnienia i pH krwi. W dalszej kolejności opisała problematykę stenozy cewki moczowej, gdzie w szczególności skupiła się na statystyce liczby wykonywanych zabiegów cewki moczowej, co uważam za bardzo duży atut tego podrozdziału. W kolejnym podrozdziale scharakteryzowała metody leczenia zwężenia cewki moczowej, gdzie bardzo skromnie opisała obecnie stosowane metody leczenia, tj uretrotomię, połączenie end to end czy uretoplastykę. W mojej opinii bardziej szczegółowe opisanie problematyki obecnie stosowanych metod podparte wynikami innych autorów stanowiłoby cenne uzupełnienie tego podrozdziału, a w efekcie całej rozprawy. W podrozdziale szóstym, Autorka opisała stenty cewki moczowej, gdzie skupiła się na istotnych aspektach związanych z wymaganiami tej postaci konstrukcyjnej implantów. W tym podrozdziale również odczuwam lekki niedosyt odnośnie skromnego opisu obecnie stosowanych stentów oraz ich problematyki stosowania. W ostatnim podrozdziale części literaturowej Autorka scharakteryzowała obecnie stosowane polimery w inżynierii tkankowej cewki moczowej. Skupiła się na polimerach biodegradowalnych oraz syntetycznych.

Część literaturową rozprawy ogólnie oceniam pozytywnie. Dokonana przez Doktorantkę analiza i synteza literatury świadczą o dobrej znajomości problematyki badawczej i stanowi dobrą teoretyczną podstawę podjętego tematu rozprawy. Jednakże uważam, że podrozdziały 2.5 i 2.6 rozprawy powinny zostać bardziej szczegółowo omówiony zarówno pod kątem metod leczenia, stosowanych stentów urologicznych oraz ich problematyki.

3. Ocena części merytorycznej rozprawy

W rozdziale trzecim Doktorantka określa założenia, cel oraz tezę pracy:

Celem pracy jest analiza wymagań dla materiału na stent poprzez określenie warunków biomechanicznych interakcji stent – tkanki, aby osiągnąć prawidłowe funkcjonowanie stentu na różnych etapach leczenia stenozy cewki moczowej.

Tak postawiony cel oddaje w całości zaproponowany program badawczy. Ponadto bardzo dobrym pomysłem jest rozpisanie celów szczegółowych, które Autorka ujęła w rozprawie. Pozytywny jest fakt, że zarówno cel, jak i zakres prac Autorka domyślnie sprowadziła do przejrzystego programu badań w formie schematu (rys.11) z którego wyraźnie wynika co zostanie w ramach pracy wykonane.

Ponadto rozdział 3 zawierał podrozdział: 3.1 *Wykorzystane materiały, aparatura i oprogramowanie*. Opis materiałów oraz aparatury uważam za prawidłowy. Zastrzeżenia budzi dobór nieaktualnych norm do badań własności mechanicznych tworzyw sztucznych. Doktoranta w rozprawie korzysta z normy dotyczące statycznej próby rozciągania tworzyw sztucznych z 1998 r gdzie obecnie aktualna norma jest z 2020 r (PN-EN ISO 527-1:2020-0). Podobna sytuacja wygląda w przypadku normy do statycznej próby zginania (ISO178:2010 zastępuje ISO178:2019).

Rozdział 4 obejmował *badania urodynamiczne cewki moczowej – in vivo królika rasy nowozelandzkiej białej*. Do badań *in vivo* wybrano królika rasy nowozelandzkiej białej o wadzie ok 2,5 kg. Badania zostały przeprowadzone za zgodą komisji etyki we Wrocławiu. Ten rozdział uważam, za bardzo wartościowy w przedmiotowej rozprawie, gdyż poznanie rzeczywistych warunków i charakterystyk odkształcalności cewki moczowej jest niezbędne i fundamentalne do opracowania optymalnego rozwiązania zarówno samej konstrukcji, jak i doboru materiału na stent. Na uwagę zasługuje fakt, że badania zostały wykonane z uwzględnieniem wpływu sąsiadujących i prawidłowo funkcjonujących organów znajdujących się w otoczeniu cewki moczowej. Doktorantka jednak nie podała informacji dotyczącej ilości przeprowadzonych pomiarów, co ma zasadniczy wpływ na uzyskane wyniki i błąd statystyczny.

Rozdział 5 obejmował *Charakterystykę mechaniczną cewki moczowej w warunkach in vitro*. Ocena własności mechanicznych cewki moczowej królika została zrealizowana poprzez pomiar statycznej próby rozciągania dla cewki zdrowej oraz dla cewki z wywołanym stanem zapalnym. Ze względu na możliwość występowania różnych wartości obciążeń w zależności

od odcinka cewki moczowej, Doktorantka dokonała podziału cewki na dwa segmenty, tj. od pęcherza moczowego oraz od ujścia cewki moczowej. Na duży plus zasługuje przeprowadzenie badań histologicznych, dzięki którym możliwe było zaobserwowanie poszczególnych warstw tworzących strukturę tkanek.

W rozdziale 6 przedstawiła *badania materiału na stent cewki moczowej*. Doktoranta zaproponowała dwie grupy materiałów polimerowych. W pierwszej kolejności zaproponowała polimer naturalny z różnym stężeniem alginianu sodu oraz różnym rodzajem i stężeniem środka sieciującego. Ten etap badań podzieliła na 3 zadania, co bardzo szczegółowo przedstawiła w postaci schematu graficznego (rys. 28). W pierwszym zadaniu zaproponowała różne stężenie alginianu sodu i tu nasuwa się pytanie na jakiej podstawie do badań Doktorantka wytypowała 30 i 50 mg/ml?. Do końca nie jest też jasny wybór w zadaniu 2 jako środka sieciującego CaCl_2 , którego właściwości zostały w zadaniu 1 negatywnie ocenione. Z kolei w zadaniu 3 nie do końca jest jasny wybór stężenia alginianu sodu 30mg/ml, który charakteryzował się mniejszą powtarzalnością wyników i stabilnością w porównaniu do 50mg/ml. Doktorantka w zadaniu 3 przeprowadziła dodatkowo badania aktywności biologicznej oraz procesu degradacji w roztworze sztucznego moczu. Warty podkreślenia jest fakt, że badania degradacji wykonano na innowacyjnym autorskim stanowisku do symulacji przepływu moczu. Z kolei drugim zaproponowanym materiałem jest polimer Polidiodksanon (PDO), który został wytworzony z wykorzystaniem technologii addytywnej metodą FDM.

Rozdział 7 stanowi *opracowanie konstrukcji i analiza numeryczna układu stent – cewka moczowa* z wykorzystaniem metody elementów skończonych. Doktorantka opracowała model geometryczny, następnie model numeryczny oraz nadała warunki brzegowe, które odzwierciedlają zjawiska zachodzące w układzie rzeczywistym. Każda przeprowadzona analiza numeryczna powinna zostać podparta badaniami doświadczalnymi w celu potwierdzenia przydatności nowo opracowanej geometrii stentu do leczenia stenozy cewki moczowej. Jednakże, jest złożone zagadnienie, gdzie często jest tematem odrębnym rozpraw doktorskich. Niemniej jednak temat ten może być kontynuowany na dalszym etapie kariery naukowej Doktorantki.

Pracę kończy podsumowanie oraz wnioski (rozdział 8). W podsumowaniu potwierdzono słuszność przyjętej tezy pracy, wskazano też na kierunki przyszłych badań, co potwierdza umiejętności Kandydatki do formułowania i rozwiązywania problemów naukowych.

Niezmiernie dyskusja wyników badań po każdym przeprowadzonym badaniu obejmuje wielowymiarową i interdyscyplinarną interpretację uzyskanych wyników, porównania do badań innych autorów oraz osobiste przemyślenia Doktorantki. Wskazuje to jednoznacznie na

jej dobre przygotowanie do prowadzenia badań naukowych. Utwierdza mnie w tym również, krytyczne podejście do przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników.

Praca jest napisana bardzo starannie pod względem edytorskim. Wszystkie rysunki oraz zestawienia tabelaryczne w sposób czytelny ilustrują treści zawarte w poszczególnych rozdziałach. Można znaleźć pojedyncze błędy, tzw. literówki, które nie wpływają na wartość merytoryczną pracy.

4. Uwagi ogólne i szczegółowe dotyczące pracy

Poniżej zamieszczam niektóre uwagi i pytania do pracy:

- 1) Ile pomiarów przeprowadzono podczas badania urodynamicznego cewki moczowej na jednym króliku? Czy zasadnym nie byłoby przeprowadzenia badań urodynamicznych również dla królika z wywołanym stanem zapalnym?
- 2) Jak wytłumaczyć zjawisko większej odkształcalności dla próbek z wywołanym stanem zapalnym?
- 3) Z czego wynika tak duży błąd statystycznych w przypadku wartości wytrzymałości na rozciąganie dla cewki zdrowej od strony ujścia?
- 4) Dlaczego występują tak znaczące różnice w uzyskanych wartościach modułu Younga E w porównaniu z literaturą?
- 5) Na jakiej podstawie dobrano parametry metody zanurzeniowej? Jak wiadomo szybkość zanurzania, wynurzania oraz czas ma fundamentalny wpływ na własności fizykochemiczne otrzymanych hydrożeli
- 6)otrzymane wyniki wskazują, że zastosowanie $BaCl_2$ jako środka sieciującego o stężeniu 1,5 M pozwala na uzyskanie lepszych wyników niż w przypadku zastosowanego $CaCl_2$to stwierdzenie nie jest do końca prawdziwe ponieważ w pracy nie przeprowadzono badań dla środka sieciującego $CaCl_2$ o stężeniu 1,5M.(str. 64)
- 7) *Materialy z zawartością alginianu sodu równą 50mg/ml sieciowane chlorkiem wapnia lub chlorkiem baru charakteryzują się stabilną strukturą. Po czym dwa zdania później* *Próbki SA5.0Ca dla różnych czasów sieciowania okazały się najbardziej niestabilnym materiałem. Uważam, że pierwsze stwierdzenie zaprzecza drugiemu (str. 71)*
- 8) Omawiając wyniki degradacji na stanowisku do symulacji przepływu moczu napisano: *Poprawne wykonanie modyfikacji hydrożeli alginianowych poprzez zastosowaniem*

dodatków w postaci żelatyny i wyciągu z kory śliwy afrykańskiej (str. 87). Uważam, że jest to stwierdzenie zbyt ogólne

- 9) Na jakiej podstawie dobrano parametry druku PDO z wykorzystaniem metody FDM? Wiadomo, iż parametry druku determinują właściwości mechaniczne otrzymanych wydruków. Czy sprawdzono właściwości mechaniczne PDO przy innych parametrach druku?
- 10) Co doktorantka uważa za swoje największe osiągnięcie naukowe w przedmiotowej rozprawie doktorskiej?

5. Podsumowanie

W podsumowanie recenzji pracy doktorskiej Pani mgr inż. Jagody KUROWIAK pod tytułem „Analiza właściwości materiałowych i mechanicznych stentów pod kątem wzrostu skuteczności leczenia stenozы cewki moczowej” wykonanej pod opieką promotorów dr. hab. inż. Tomasza Klekiela, prof. UZ oraz dr inż. Agnieszki Mackiewicz pozytywnie oceniam całokształt dokonań Doktorantki, jak również biorąc pod uwagę, że w pracy Autorka wykazała, że:

- jest dobrze zorientowana w poruszanej w literaturze problematyce,
- pozyskała umiejętności stawiania problemów badawczych i właściwego doboru komplementarnego i szerokiego zestawu metod badawczych,
- uzyskała wartościowe i oryginalne wyniki badań o istotnym znaczeniu poznawczym o walorach aplikacyjnych i osiągnęła założony cel naukowy pracy,
- w wystarczającym stopniu opanowała umiejętności opracowania wyników wykonanych badań oraz prezentowania osiągniętych rezultatów badawczych

6. Wniosek końcowy

Na podstawie analizy rozprawy doktorskiej Pani **mgr inż. Jagody KUROWIAK** pod tytułem „**Analiza właściwości materiałowych i mechanicznych stentów pod kątem wzrostu skuteczności leczenia stenozы cewki moczowej**” zrealizowanej pod kierunkiem naukowym **dr. hab. inż. Tomasza Klekiela, prof. UZ oraz dr inż. Agnieszki Mackiewicz** stwierdzam, że pracę cechuje oryginalna i aktualna tematyka. Doktorantka wykazała się dobrym rozeznaniem w analizowanej problematyce badawczej, umiejętnością planowania badań, do-

boru i stosowania nowoczesnych, obejmujących wiele dyscyplin metod badawczych oraz analizą wyników badań. Świadczy to o dobrym przygotowaniu Doktorantki do rozwiązywania problemów z zakresu **inżynierii mechanicznej**, a w szczególności inżynierii biomateriałów. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia wymogi Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tj Dz.U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.). W związku z tym wnioskuję o jej przyjęcie i dopuszczenie Pani **mgr inż. Jagody KUROWIAK** do publicznej obrony rozprawy doktorskiej.

