

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Battsengel Rentsen pt; „ Wpływ azatiopryny, fluoksetyny i paracetamolu na aktywność wybranych enzymów wątrobowych.

Wątroba należy do ważnych narządów organizmu człowieka, gdyż pełni wiele kluczowych czynności niezbędnych do jego funkcjonowania. Wśród nich znajduje się funkcja detoksykacyjna i metaboliczna. To głównie dzięki nim organizm pozbywa się wielu endogennych i egzogennych substancji szkodliwych i toksycznych. Do tych substancji mogą należeć preparaty farmakologiczne. Większość leków metabolizowana jest w wątrobie, a ich pochodne eliminowane są z żółcią lub moczem. Zapobiega to utrzymywaniu się długotrwałego wzrostu ich stężenia, co mogłoby mieć szkodliwe i niebezpieczne konsekwencje. Procesy metabolizowania leków zachodzące w systemie cytochromu P450 są złożone, wymagają układu energii i dokładnego nadzorowania przez kilkadziesiąt odpowiednich izoenzymów. Uszkodzenie wątroby przez wiele leków zachodzi na drodze bezpośredniego działania toksycznego lub reakcji indiosynkrazji. W następstwie tego dochodzi między innymi do nadprodukcji reaktywnych form tlenu i uwalniania cytokin prozapalnych, które wtórnie uszkadzają hepatocyty. Rodzaj uszkodzeń wątroby zależy od stosowanego leczenia.

Doktorantka swoje zainteresowania skierowała na ocenę hepatotoksycznego działania paracetamolu, azatiopryny i fluoksetyny. Wybór leków nie był przypadkowy, gdyż są one powszednie stosowane w wielu działach medycyny. Mimo świadomości, że wywierają działania niepożądane ich użycie często jest konieczne.

Polekowe uszkodzenie wątroby mogą mieć różny charakter i nasilenie, a ich zdiagnozowanie także stanowi problem. Laboratoryjne badania aktywności enzymów, takich jak aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa (ALT), fosfataza alkaliczna (FA) gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP), cholinesteraza (Che) oraz wybranych białek produkowanych wyłącznie w wątrobie stanowi podstawę do określenia nasilenia uszkodzeń tego narządu. Należy jednak podkreślić, że niektóre enzymy mogą mieć także źródło pozawątrobowe, a w zaawansowanych schorzeniach wątroby ich poziom może nie wzrastać, ale obniżać się wraz ze zmniejszeniem liczby hepatocytów. Bardzo pożądana

biopsja i ocena histologiczna struktury wątroby nie jest aktualnie zalecana w praktyce lekarskiej. Z powyższych powodów podjęte przez Doktorantkę badania eksperymentalne na zwierzętach należy przyjąć z pełnym uznaniem.

Celem pracy była ocena aktywności wybranych enzymów i zmiana struktur morfologicznych wątroby w jej uszkodzeniu polekowym.

Badania przeprowadzono w grupie 75 szczurów rasy Buffalo, z której wydzielono grupę kontrolną (n=25) oraz 4 podgrupy po 12-13 osobników.

W badanych podgrupach podawano dożołądkowo przez 4 kolejne dni paracetamol w dawkach 1200 i 1600 mg/kg m.c., azatioprynę w dawce 8 mg/kg m.c. lub fluoksetynę w dawce 20 mg/kg m.c.

Po 4 dniach pobrano do badania krew żylną, a następnie w surowicy oznaczono aktywność AST, ALT, FA, GGTP i Che.

Po uśmierceniu zwierząt pobierano do badań część wątrób, w których po zhemogenizowaniu oznaczano aktywność tych samych enzymów. Pozostałą część wątroby poddano ocenie histologicznej obejmującej stan struktury oraz stopień zapalenia, martwicy i włóknienia.

W obrazie mikroskopowym największe zmiany obserwowano u szczurów, którym podawano paracetamol, szczególnie w dawce 1600 mg/kg m.c. Architektura narządu została zaburzona naciekami komórek zapalnych i ogniskami martwicy, głównie wokół żył centralnych oraz z wyraźnym rozrostem ilości włókien siateczkowych.

W grupie zwierząt otrzymujących azatioprynę struktura narządu została zachowana, nacieki zapalne skąpe, z włóknieniem małego stopnia w przestrzeniach wrotno-żółciowych.

W grupie otrzymujących fluoksetynę także nie stwierdzono zmian struktury narządu, bez ognisk martwicy, ze skąpymi naciekami limfocytalnymi i z niewielkim włóknieniem.

W hemogenatach wątroby w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono wzrost aktywności badanych enzymów:

- AST – 2-krotnie po paracetamolu w dawce 1600 mg/kg i w mniejszym stopniu (20-30%) po pozostałych lekach
- ALT – 4-krotny po wyższej dawce paracetamolu i 3-krotny po azatioprynie i fluoksetynie
- GGTP – 4-krotny po paracetamolu i 2-krotny po pozostałych lekach
- FA – 3-krotny po paracetamolu i 2-krotny po azatioprynie i fluoksetynie

Obniżenie aktywności cholinesterazy było 8- krotne po paracetamolu i 2- krotne po pozostałych lekach.

Podobny kierunek zmian badanych enzymów stwierdzono w surowicy:

- AST – wzrosło 3-4- krotnie w zależności od dawki paracetamolu i około 50% po azatioprynie i fluoksetynie
- ALT – 6- krotnie wzrosła po paracetamolu i ponad 4- krotnie po pozostałych lekach
- GGTP – wzrost 5- krotny i 2- krotny odpowiednio do w/w grup
- FA – wzrost 4- krotny po paracetamolu, 3- krotny po azatioprynie i 2- krotny po fluoksetynie

Obniżenie aktywności Che w surowicy było największe po paracetamolu (4- krotnie) i około 20% po pozostałych lekach.

Z analizy porównawczej wynika, że uszkodzenie struktur wątroby było największe po paracetamolu, a ich nasilenie zależało od dawki leku.

Ważnym spostrzeżeniem jest wykazanie podobnego kierunku zmian aktywności badanych enzymów w homogenatach wątroby i w surowicy, co potwierdza przydatność diagnostyczną oznaczania tych enzymów w praktyce lekarskiej. Uwagę zwraca także fakt, że duże zmiany morfologiczne w wątrobie występowały już po 4 dniach podawania leków, co ma także implikacje praktyczne.

Zmiany struktury i czynności wątroby po paracetamolu i azatioprynie były spodziewane, gdyż wskazywały na to wyniki uzyskane przez innych lekarzy.

Cennym spostrzeżeniem Doktorantki są zmiany w strukturze i czynności wątroby po fluoksetynie, gdyż na ten temat są pojedyncze doniesienia w literaturze światowej. W aktualnych indeksach leków w działaniach niepożądanych fluoksetyny wymienia się możliwość aminotransferaz (AST, ALT), a także krwawienia z przewodu pokarmowego, co związane jest z zaburzeniami czynności płytek krwi. W świetle wyników uzyskanych przez Doktorantkę wiele działań niepożądanych należy odnieść do toksycznego wpływu fluoksetyny na wątrobę, gdzie jest metabolizowana przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Wynika z tego, że leczenie fluoksetyną wymaga monitorowania czynności wątroby i obserwacji pod kątem jej hepatotoksyczności i wtórnych efektów niepożądanych.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana przeze mnie praca stanowi cenne osiągnięcie Doktorantki; posiada walory poznawcze i praktyczne i wnosi nowe implikacje do terapii wielu chorób.

Opracowana jest zgodnie z klasycznymi zasadami. W obszernym „wstępie” i w „dyskusji” Autorka wykazała się głęboką wiedzą dotyczącą podjętego tematu badawczego.

Spśród drobnych usterek natury redakcyjnej można wymienić:

- brak opisu metody oznaczania aktywności cholinesterazy (str.41)
- brak numeru ewidencyjnego Zgody Komisji Bioetyki (str.42)
- niewłaściwe użycie nazwy „dehydrogenaza alaniniowa” (str.80)
- niewłaściwe określenie 4- dniowego podawania badanych leków za procedurę jednorazową (str.80)

Uwagi te w niczym nie wpływają na moją wysoką ocenę pracy. Praca w całości jest dobrze zredagowana, zawiera 111 stron, 83 rycin, w tym 6 zdjęć fotograficznych dokumentujących zmiany morfologiczne w wątrobie.

Piśmiennictwo obejmuje 107 pozycji, w większości doniesień naukowych z ostatnich lat, właściwie wyselekcjonowanych i wykorzystanych w treści pracy.

Stwierdzam, że recenzowana przeze mnie praca spełnia wszystkie ustawowe warunki wymagane od rozpraw na stopień doktora nauk medycznych i wnioskuję do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lek. Battengel Rentsen do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łódź, dn. 1 grudnia 2015 r.

27.69342 | Prof. dr hab. med. Jan Chojański
Specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
Łódź, ul. Emilia 85
tel. 042-36-36-12