

WOW 20.11.2017

M. Podhorska-Okołów
Prodziokan ds. Nauki

prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

GDĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Zakład Kardioanestezjologii
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel. 058 349 24 83 fax 058 349 24 71

prof. dr hab. n. med. Romuald Lango
Zakład Kardioanestezjologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Jakuba Machonia pt.:

„Wartość prognostyczna seryjnego oznaczenia mleczanu
u pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii ”

Podwyższone stężenie mleczanu kojarzono z podwyższoną chorobowością i śmiertelnością już od czasu gdy w roku 1843 Scherer opisał jego obecność we krwi w badaniu *post mortem* u 7 kobiet zmarłych wskutek gorączki połogowej. Autorzy wielu późniejszych badań podkreślali znaczenie zarówno pojedynczego, jak i seryjnych oznaczeń stężenia mleczanu dla oceny ciężkości stanu chorego. Stężenie mleczanu we krwi jest wypadkową szybkości jego wytwarzania, wynoszącego w warunkach prawidłowej dostawy tlenu do tkanek około 1400 mmol/dobę, i metabolizmu, za który w głównej mierze odpowiadają wątroba, nerki i serce. Zwiększone wytwarzanie mleczanu u chorych z infekcją jest skutkiem między innymi aktywacji procesów glikolizy w rekrutowanych i aktywowanych leukocytach. Znaczenie prognostyczne stężenia mleczanu nie podlega obecnie dyskusji i to niezależnie od choroby podstawowej i obecności niewydolności narządowej. Jedno z istotnych pytań stawianych przez badaczy dotyczy możliwości podejmowania interwencji w oparciu o pomiar stężenia mleczanu we wczesnym okresie leczenia na oddziale intensywnej terapii. Jak wynika z badań, terapia ukierunkowana na cel, jakim jest obniżenie podwyższonego stężenia mleczanu w pierwszych godzinach leczenia na oddziale intensywnej terapii, pozwala na skrócenie czasu leczenia na OIT i może wiązać się z poprawą przeżywalności. Współcześnie wydaje się oczywiste, że to nie wysokie stężenie mleczanu jest odpowiedzialne za niekorzystne następstwa dla chorego, lecz przyczyna leżąca u podstawy narastania jego stężenia, odpowiedzialna za przestawienie metabolizmu na tor beztlenowy. We wcześniejszych badaniach znaczeniu stężenia mleczanu u chorych na oddziale intensywnej terapii przypisywano różną wartość predykcyjną, czego odzwierciedleniem było zmienne pole pod krzywą ROC w zakresie od 0,53, aż do 0,86, przy czym najwyższe wartości odpowiadały

klirensowi mleczanu, co w pełni tłumaczy podjęcie przez Doktoranta tego interesującego i znaczącego w intensywnej terapii zagadnienia.

W nurt badań poświęconych znaczeniu stężenia mleczanu i jego klirensu u chorych w ciężkim stanie znakomicie wpisuje się praca doktorska lek. Jakuba Machonia, pt. „Wartość prognostyczna seryjnego oznaczania mleczanu u pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii”.

Przedstawiona do recenzji dysertacja, włączając piśmiennictwo oraz wykaz tabel i wykresów, liczy 65 stron maszynopisu i posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Praca zakończona jest streszczeniami w języku polskim i angielskim, zawiera także indeks skrótów oraz dwa aneksy – jeden przedstawiający skale stosowane w ocenie stanu pacjenta na OIT, a drugi – Oddziałową Kartę Rejestru Ciężkiej Sepsy na OIT USK. Ostateczny prawidłowy kształt edytorski pracy dowodzi staranności i skrupulatności jej Autora.

Napisany w sposób zwięzły i jednocześnie przejrzysty Wstęp zawiera najbardziej aktualną wiedzę dotyczącą fizjologii i metabolizmu kwasu mlekowego oraz znaczenia hiperlaktatemii u chorych na OIT. Doktorant poruszył także zagadnienia epidemiologiczne i omówił czynniki mające znaczenie w prognozowaniu u pacjentów leczonych na OIT. Dużą część wstępu poświęcono sepsie i wstrząsowi septycznemu, omówiono definicje z 2013 i 2016 roku, a także przedstawiono skale stosowane do oceny ciężkości stanu chorych na OIT, wśród nich APACHE, SOFA, TISS-28, SAPS, MPM i SSS.

Cele pracy przedstawiono jasno i precyzyjnie. Zastosowane w pracy metody badawcze nie budzą zastrzeżeń. W celu znalezienia odpowiedzi na postawione pytania Doktorant przebadął retrospektywnie grupę 240 chorych leczonych na Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, spośród trzystu szesnastu pacjentów zakwalifikowanych wstępnie do badania, po odrzuceniu tych, których dane były niekompletne lub występowała przewlekła niewydolność wątroby.

Autor czytelnie przedstawił zasady kwalifikacji chorych do badania i czynniki wykluczające. Opracowując metodykę badawczą Doktorant zadbał o jej zaplanowanie w sposób podobny do prac innych autorów, co ułatwia odniesienie otrzymanych wyników do wcześniejszych obserwacji. Chorych włączonych do badania Doktorant podzielił na dwie grupy o zbliżonej liczebności: I – z rozpoznaniem ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego i II – bez takiego rozpoznania. Prawidłowy dobór metod statystycznych, obejmujących na

wstępie analizę normalności rozkładu i wynikający z niej wybór testów nieparametrycznych oraz analizę pól pod krzywą ROC, stanowi podstawę właściwej interpretacji obserwowanych wyników i wskazuje na biegłe opanowanie nowoczesnych metod analizy statystycznej.

Wyniki przedstawione w formie tekstu zostały w przemyślany sposób zilustrowane siedemnastoma wykresami, jednym diagramem i jednym schematem, oraz dziewięcioma tabelami. Spośród parametrów demograficznych i częstości występowania chorób współistniejących, wiek stanowił jedyny parametr istotnie różnicujący badane grupy, co w żaden sposób nie utrudnia jednak odpowiedzi na postawione w pracy pytania. Zarówno opis metodyki pracy jak i przedstawienie jej wyników nie budzi wątpliwości.

Napisana zwięzłym i przystępnym językiem Dyskusja, umiejętnie odnosi obserwowane zależności do wcześniejszych doniesień pochodzących z badań o zbliżonej tematyce. W sposób przekonujący Autor uzasadnił w niej zaobserwowany brak związku klirensu mleczanu ze śmiertelnością 30-dniową, co różniło otrzymane wyniki od części spośród wcześniejszych badań.

Wybrany przez Autora temat jest interesujący i bardzo ważny dla prognozowania u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii. Jak wynika z pracy, interpretacja wartości stężeń mleczanu w początkowym okresie leczenia na oddziale intensywnej terapii pozwala na precyzyjniejsze ustalenie rokowania, w porównaniu do bardziej skomplikowanego i czasochłonnego wyliczenia klirensu mleczanu. Interesująca i znacząca klinicznie jest także obserwacja, że u chorych septycznych średnie stężenie mleczanu z pierwszej doby leczenia na OIT pozwala na dokładniejsze określenie przeżywalności w porównaniu do skali APACHE II.

Na podstawie otrzymanych wyników Doktorant sformułował cztery wnioski ściśle związane z istotą badanych zagadnień i odpowiadające przyjętemu celom pracy.

Podczas lektury dysertacji nasuwa się wniosek, że Autor posiadał umiejętność precyzyjnego naukowego myślenia, a także zdolność krytycznej analizy i wnioskowania.

Praca została napisana w oparciu o 63 pozycje prawidłowo dobranej piśmiennictwa, składającego się wyłącznie z literatury anglojęzycznej, w tym najbardziej aktualnych artykułów ściśle związanych z wybranym przez Autora tematem. Wybór piśmiennictwa jest odpowiedni zarówno do przedstawienia aktualnego stanu wiedzy dotyczącej badanego zagadnienia, jak i skonfrontowania otrzymanych wyników z obserwacjami innych autorów.

Całość rozprawy napisana jest poprawną polszczyzną, językiem precyzyjnym i przejrzystym, co sprawia, że czyta się ją z przyjemnością. Jej wartość merytoryczną oceniam bardzo wysoko. Zawarte w pracy treści są zgodne z najbardziej aktualną wiedzą dotyczącą znaczenia pomiarów stężenia mleczanu i prognozowania u pacjentów oddziałów intensywnej terapii.

Podczas lektury pracy doktorskiej recenzentowi nasunęły się także drobne uwagi i wątpliwości.

Na wykresach 5, 6, 7 i 8 wartości „p” dla różnic w zakresie śmiertelności 30-dniowej pomiędzy grupami powinny być wyliczone oddzielnie dla każdej z podgrup: ze stężeniem mleczanu < 2mmol/l, 2-4 mmol/l i > 4 mmol/l. Należałoby także podać wyliczone wartości „p” w miejsce informacji: $p < 0,05$.

Bardzo wartościowe byłoby przedstawienie przez Doktoranta w tabeli 8 wartości ujemnego klirensu mleczanu i włączenie ich do wyliczeń zmiany tego parametru, zamiast ograniczenia się do podania informacji, że wartość klirensu mleczanu była w wielu punktach czasowych ujemna. W pracach poświęconych znaczeniu predykcyjnemu klirensu mleczanu u chorych na OIT w obliczeniach uwzględniano zarówno klirens dodatni, jak i ujemny.

W Dyskusji Autor pisze, że „wartość prognostyczna w skali APACHE II jest wyższa dla pacjentów bez rozpoznania ciężkiej sepsy, a skala SOFA oferuje lepszy stosunek czułości do specyficzności u chorych septycznych”. W przypadku skali SOFA trudno odnaleźć interpretowane dane w rozdziale Wyniki.

W pierwszym zdaniu streszczenia w języku polskim Doktorant pisze, że „sepsa i wstrząs septyczny to jednostki chorobowe...”, podczas gdy nie są one jednostkami chorobowymi, lecz przedstawiają ogólnoustrojowe zespoły objawów.

We wstępie Autor zawarł słuszną uwagę o powszechnym w literaturze medycznej, zarówno polsko- jak i anglojęzycznej, nieprawidłowym stosowaniu liczby mnogiej w odniesieniu do mleczanu. W opisach osi wykresów nie stosowano jednak konsekwentnie określenia mleczan w liczbie pojedynczej.

Wielokrotnie wykorzystywane przez Doktoranta określenie „poziom mleczanu”, stanowiące tłumaczenie wprost określenia stosowanego powszechnie w języku angielskim,

dla poprawności naukowego języka korzystniej byłoby zamienić na „stężenie mleczanu”. Podobnie, na stronie 5 określenie „poziom leukocytów” należałoby zamienić na „liczbę leukocytów”. Autor także konsekwentnie stosuje przyimek „w” przed skrótem OIT, oznaczającym oddział intensywnej terapii, podczas gdy według zasad poprawnej pisowni należałoby stosować przyimek „na”.

W pracy można doszukać się jedynie niewielkich błędów redakcyjnych. Na ostatniej stronie dyskusji podano niepełną nazwę czasopisma „*Journal of Critical*”. W wykazie skrótów i w tabeli przedstawiającej skalę APACHE II także można natknąć się na pojedyncze „literówki”.

Przedstawione w recenzji drobne niedociągnięcia nie obniżają wysokiej wartości pracy lekarza Jakuba Machonia, a szczególnie jej oceny merytorycznej.

Rozprawa doktorska lekarza Jakuba Machonia spełnia warunki określone w artykułe 13 ust.1. ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.) stawiane przed rozprawą na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Jakuba Machonia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gdańsk 17.11.2017

Kierownik
Zakładu Kardiologii i Anestezjologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

prof. dr hab. n. med. Romuald Lango