

Warszawa, 03.06.2016

Dr hab. med. Barbara Lisowska
SPSK im. Prof. A. Grucy CMKP
05-400 Otwock
ul. Konarskiego 13

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Patrycji Leśnik pt. Ocena wpływu okołooperacyjnej terapii
płynowej na funkcję nerek

Dane ogólne o pracy

Recenzowana rozprawa doktorska została wykonana w II Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Praca została napisana pod kierunkiem prof. dr hab. med. Grażyny Durek.

Rozprawa zawiera 115 stron tekstu komputerowego formatu A4.

Dokumentację badawczą zestawiono w 28 tabelach i zaprezentowano na 34 rysunkach.

Dysertacja ma typowy układ dla rozprawy naukowej i zawiera wszystkie wymagane rozdziały, w tym spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, założenie i cel pracy, materiał i metodyka badań, wyniki, dyskusję, wnioski, spis tabel i rysunków oraz wykaz piśmiennictwa. W pracy zestawiono wykaz materiałów źródłowych zawierający zestawienie 148 pozycji prac w zdecydowanej większości zagranicznych oraz kilku polskich. Należy podkreślić, że 50% publikacji prezentuje osiągnięcia naukowe z ostatniego dziesięciolecia, z czego połowa to prace najnowsze z ostatnich 5 lat, co wskazuje, że w rozprawie zaprezentowano aktualny stan wiedzy z zakresu przedmiotowej problematyki badawczej.

Komisja Bioetyczna nie miała zastrzeżeń do projektu badawczego.

Celowość wyboru tematu

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Patrycji Leśnik dotyczy oceny wpływu okołooperacyjnej terapii płynowej na funkcję nerek.

Doktorantka dokonała oceny porównawczej dwóch płynów infuzyjnych pod względem ich wpływu na funkcję nerek, która była monitorowana stężeniem wybranych parametrów oznaczanych w surowicy i/lub moczu w ustalonych odstępach czasu.

Jest to niezwykle ważny problem poznawczy przede wszystkim w aspekcie powszechności stosowania płynoterapii oraz świadomości ryzyka i konsekwencji dysfunkcji nerek w okresie pooperacyjnym. Kluczowa maksyma *primum non nocere* znajduje w tych badaniach swoje pełne odzwierciedlenie.

W swoich badaniach Doktorantka uwzględniła również wpływ zastosowanej płynoterapii na częstość występowania nudności i wymiotów oraz na natężenie bólu w okresie pooperacyjnym.

Poznawcza i użyteczna istotność podjętej tematyki wynika z wyboru kryteriów uwzględnionych w ocenie wpływu obu płynów infuzyjnych na wybrane parametry funkcji nerek. Dlatego wybór przedstawionego tematu rozprawy doktorskiej przez lek. med. Patrycję Leśnik uważam za uzasadniony.

Merytoryczna ocena pracy

Wartość logiczną pracy oceniam pozytywnie, treści zawarte w poszczególnych rozdziałach są spójne, chociaż przedstawione przez Doktorantkę omówienie niektórych wyników w mojej ocenie jest dyskusyjne i nie wystarczająco przekonujące.

W rozdziale zatytułowanym „Wstęp” Doktorantka wyczerpująco i precyzyjnie przedstawiła problemy płynoterapii okołoperacyjnej. Rozdział ten napisany jest przez Doktorantkę w sposób zrozumiały i co należy podkreślić, ma określoną wartość poznawczą i szansę na jego wykorzystanie niezależnie od całości pracy. Jego treść znacząco przybliży czytelnikowi zagadnienia związane z leczeniem płynami infuzyjnymi, które wbrew powszechnej opinii są bardziej skomplikowane niż z ich powszechności stosowania może wynikać.

Nie mniej jednak należy uznać, że pisząc ten rozdział Doktorantka wykazała się dostateczną wiedzą i łatwością w przedstawianiu materiału naukowego.

Cel pracy

Przedmiotem dysertacji były badania nad wpływem odmiennych roztworów zastosowanych śródoperacyjnie na wybrane parametry określające funkcje nerek.

Za główny cel pracy Doktorantka postawiła sobie porównanie wpływu płynu koloidowego w postaci 3% roztworu żelatyny (Geloplasma) z płynem krystaloidowym na przykładzie Płynu Wieloelektrolitowego (PWE), podawanych śródoperacyjnie, na funkcje nerek określone analizą stężenia wybranych parametrów. W ocenie porównawczej Doktorantka uwzględniła kryteria w postaci biomarkerów korelujących bezpośrednio z uszkodzeniem nerek.

Zakres wyszczególnionych kryteriów można uznać za wystarczający i spójny ze sformułowanym celem pracy. Szczególnie wybór markerów uszkodzenia nerek należy uznać za bardzo cenny, świadczący o rozległej wiedzy Doktorantki w badanej dziedzinie. Obydwa wybrane przez Doktorantkę biomarkery NGAL i KIM-1 są wczesnymi biomarkerami uszkodzenia cewek nerkowych, których znaczenie zostało potwierdzone przez innych badaczy. W tej pracy nowatorstwo ich wyboru polega na analizie ich przydatność w ewaluacji powiązania stosowanej w badaniu płynoterapii z możliwością wystąpienia zaburzeń mikrokrążenia na poziomie cewek nerkowych u wybranej grupy pacjentek z prawidłową funkcją nerek.

Kolejne cele pracy przedstawione przez Doktorantkę dotyczyły wpływu podaży badanego 3% roztworu żelatyny na występowanie pooperacyjnych nudności i wymiotów oraz na natężenie bólu w okresie pooperacyjnym.

W swoich badaniach Doktorantka uwzględniła również zmiany w podstawowych parametrach hemodynamicznych w zależności od rodzaju zastosowanego śródoperacyjnie płynu.

Doktorantka dobrze sformułowała cele pracy, ale w dysertacji brakuje wyróżnienia problemu badawczego, chociaż niektóre z przedstawionych przez Doktorantkę zadania badawcze można potraktować jako problemy do rozwiązania, co poddaję pod rozważenie podczas przygotowywania publikacji. Brakuje również sformułowanej hipotezy. Mimo braków wyartykułowania tych aspektów wprost, należy podkreślić, że w pracy został przedstawiony konkretny problem naukowy i metody jego rozwiązania, spełniające kryteria metody naukowej.

W rozdziałach „Materiał” i „Metodyka badań” opisano grupy pacjentów zakwalifikowanych do badania, przyczyny wykluczenia pacjentów z badania, przebieg znieczulenia i charakterystyki stosowanych płynów. Przy ocenie tego rozdziału na podkreślenie zasługuje fakt bardzo dokładnego opisu metody oznaczenia parametrów.

Biorąc pod uwagę zakres operacji i stopień ryzyka śródoperacyjnych zaburzeń wodno-elektrolitowych oraz utraty krwi, a także rodzaj i zakres operacji oceniam, że wybór grupy pacjentek poddanych operacji tarczycy był w pełni zasadny.

Badane pacjentki Doktorantka podzieliła losowo na 3 grupy. Grupom tym przypisała cechy różnicujące, którymi były ilość i rodzaj przetoczonego płynu infuzyjnego w pierwszej godzinie operacji. W pozostałym czasie operacji pacjentki otrzymywały płyn wieloelektrolitowy w jednakowej dawce liczonej w obu przypadkach na kg masy ciała na godzinę. Pozytywnie oceniam wybór badanych grup pacjentek w odniesieniu do płci, wieku,

rodzaju i zakresu operacji oraz stosowane metody badawcze. Jednolita charakterystyka pacjentek ograniczyła ryzyko wpływu czynników pośrednich na badane parametry.

Określenie wpływu badanych roztworów infuzyjnych na funkcje nerek Doktorantka oceniła wg wybranych parametrów, których słuszność wyboru uzasadniła w sposób logiczny i przekonywujący w rozdziale „Wstęp”.

Statystyka

Opisane metody analizy statystycznej świadczą o dużej wiedzy Doktorantki z tego zakresu, ale nie wszystkie wyniki z tych analiz zaprezentowała. Uwaga dotyczy sprawdzenia założeń stosowania ogólnej analizy wariancji bądź w przypadku ich niespełnienia konieczności przeprowadzenia testów nieparametrycznych. Mimo tej uwagi Doktorantka poprawnie przeprowadziła odpowiednie testy parametryczne, a dla zmiennych nie spełniających warunków rozkładu normalnego lub jednorodności wariancji zastosowała prawidłowo wybrane testy nieparametryczne. Wartym podkreślenia jest fakt uwzględnienia w analizie statystycznej zmiennych zależnych, których ocena cechuje się powtarzalnością w odstępach czasu (pomiar powtarzane). Stronę metodyczną analizy statystycznej oceniam bardzo wysoko, a ponieważ przyjęte metody mają istotny wpływ na merytoryczną ocenę wyników badań, to główna moja ocena pozytywna pracy bazuje na tym aspekcie.

Wyniki

Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawiła w postaci opisowej oraz w tabelach i na rysunkach zawartych w rozdziale „Wyniki”.

Nie mam zastrzeżeń do formy prezentacji wyników. Część ilustracyjna jest dobrze i bardzo starannie opracowana.

Na uznanie zasługuje dokładność w odnotowaniu wyników badań pozyskanych z 3 grup (A, B i C) pacjentek o liczebności 18, 17 i 20.

W tym rozdziale Doktorantka przedstawia zarówno wyniki, jak i ich częściową interpretację która w kilku przypadkach budziła moje zastrzeżenia.

Jak wspomniałam Doktorantka nie dla wszystkich parametrów przedstawiła charakterystykę rozkładów. Jedynie na podstawie zastosowanych testów statystycznych można wnioskować, czy zmienna ma rozkład normalny. Z tego zakresu Doktorantka zastosowała pewne skróty, ale pozytywne oceniam wybór funkcji logarytmicznej do transformacji wartości nie spełniających założenia rozkładu normalnego. Doktorantka nie podała jednak dlaczego zastosowała tę funkcję, czy wyboru dokonała a priori, czy na podstawie analizy z

wykorzystaniem modułu Boxa-Coxa. W pracy brakuje również wyników przeprowadzonej analizy jednorodności wariancji dla ocenianych parametrów. Proponuję również w przyszłej publikacji uzupełnić wyniki o tabele z wartościami współczynników skośności i kurtozy dla wartości rzeczywistych i w przypadku uNGAL dla wartości zlogarytmowanych. Wykonanie transformacji rzeczywistych wartości stężenia uNGAL na wartości zlogarytmowane pozwoliło na zbliżenie tego rozkładu do rozkładu normalnego, ale powinno być potwierdzone testem jednorodności wariancji w trzech grupach. Reasumując bardzo pozytywnie oceniam wykonanie transformacji tych zmiennych, umożliwiające przeprowadzenie testów ogólnej analizy wariancji.

Analizując wyniki przedstawione w tabelach 17, 18, 21, 22 zauważyłam różnice w liczbach pacjentów, u których były oceniane parametry w czasie. W tekście nie znalazłam wyjaśnienia przedstawionych różnic.

Doktorantka przedstawiła interesujące wyniki dotyczące zależności podaży rodzaju i objętości płynu infuzyjnego na występowanie PONV. Na podstawie przedstawionych wyników Doktorantka stwierdza, że przetoczenie 3% roztworu żelatyny, niezależnie od dawki, ma pozytywny wpływ na ograniczenie występowania nudności i wymiotów w 2 godzinie po operacji. W moim przekonaniu jest to cenny i wiarygodny wynik, o dużej wartości klinicznej w kontekście rodzaju operacji i czasu oceny, zwłaszcza, co warto również podkreślić, że w 24 godz. obserwacji opisane objawy nie występowały u żadnej pacjentki.

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli 24 wnioskuję, że w tej analizie Doktorantka uwzględniła wszystkie pacjentki, a moim zdaniem dla podniesienia wiarygodności wyników pacjentki, które otrzymały zgodnie z prowadzoną skalą APFEL leczenie powinny być oceniane osobno.

Sugeruję również aby w przyszłej publikacji analizę wyników hemodynamicznych przedstawić z uwzględnieniem ich dynamiki zmian.

Problem bólu pooperacyjnego w zależności od rodzaju i ilości podawanych płynów jest również bardzo ciekawym aspektem pracy. Również w tym przypadku ocena porównawcza natężenia bólu u pacjentek z poszczególnych grup w 2 godzinie po operacji pozwala na sformułowanie interesującego i praktycznie istotnego wniosku.

W tym miejscu nasuwa się pytanie: jakie leczenie przeciwbólowe otrzymywały pacjentki w ocenianym czasie?

W następnym rozdziale Doktorantka dokonuje wnikliwego i krytycznego omówienia oraz podsumowania wyników własnych w konfrontacji do wyników prezentowanych przez innych autorów. Podkreślić należy, że zaprezentowana przez Doktorantkę dyskusja świadczy o Jej

znajomości aktualnego piśmiennictwa krajowego i światowego oraz dużej wiedzy teoretycznej i klinicznej dotyczącej problematyki stanowiącej przedmiot rozprawy doktorskiej.

Wnioski stanowią logiczną konsekwencję przedstawionych celów. Mam jedynie zastrzeżenie do ich kolejności. W moim przekonaniu, biorąc pod uwagę temat pracy i wyznaczony przez Doktorantkę główny cel, wnioski dotyczące wpływu podawanych płynów na funkcje nerek powinny być przedstawione w pierwszej kolejności.

Ogólna ocena pracy

Recenzowana praca została napisana poprawnie pod względem językowym, chociaż w niektórych miejscach mało precyzyjna stylistyka stanowi dla recenzenta pewne wyzwanie. Układ pracy oraz struktura podziału treści nie budzą większych zastrzeżeń. Szata graficzna pracy jest na bardzo wysokim poziomie, a rysunki i tabele są wykonane starannie i przejrzysto.

Wartościowe cechy pracy dotyczą trafności i światowej rangi wyboru problematyki badawczej, poprawności zastosowanych metod badawczych i analiz statystycznych – odpowiadających poziomowi w naukach empirycznych, właściwego postępowania w zaplanowaniu i realizacji eksperymentów – zgodnie z wymaganiami współczesnej metodologii nauki. Przedstawione przez Doktorantkę wyniki w dużej mierze mogą stanowić przesłankę do wyboru KIM-1 w ocenie wczesnego na poziomie molekularnym uszkodzenia nerek w grupie pacjentów obciążonych ryzykiem ich pooperacyjnej dysfunkcji.

W czasie zapoznawania się z treścią pracy stwierdziłam pewne niedociągnięcia i usterki językowe.

Wszystkie wymienione powyżej uwagi nie zmieniają mojej pozytywnej oceny rozprawy, ale sugeruję, aby były usunięte w przypadku publikacji.

Wniosek końcowy

Oceniając całościowo rozprawę stwierdzam, że praca lek. med. Patrycji Leśnik pt. „Ocena wpływu okołoperacyjnej terapii płynowej na funkcję nerek” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, zawarte w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym (Dz. U. n65, poz. 596 z póź. zm.), gdyż w szczególności praca stanowi samodzielny dorobek naukowy w zakresie ważnego dla nauki, a zwłaszcza dla praktyki zagadnienia naukowego i jest dowodem należytej znajomości i umiejętności metodyki pracy

naukowej. Ta pozytywna ocena dotyczy metodyki badań i analizy statystycznej oraz wyboru parametrów kryterialnych – biomarkerów do ewaluacji funkcji nerek.

Biorąc powyższe pod uwagę, stawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Patrycję Leśnik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "P. Leśnik" or similar, written in a cursive style.