

DR HAB. N.MED. DARIUSZ MACIEJEWSKI, PROF. NADZW.

**Kierownik Katedry Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Techniczno – Humanistycznej w Bielsku - Białej
Kierownik Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Szpitala Wojewódzkiego w Bielsku – Białej**

Katedra: 43300 Bielsko – Biała ul. Willowa 2 tel. 48 33 82 79 198 www.wnoz.ath.bielsko.pl
Oddział: 43316 Bielsko – Biała Al.Armi Krajowej 101 fax.33 81 02 590, tel. 33 81 02 591 do 98
e-mail: dmaciejewski@hospital.com.pl

Bielsko – Biała 03.06.2016 r

O C E N A

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

Poszukiwaniem „złotego środka” można nazwać ostatnie lata badań okołooperacyjnej płynoterapii. Pragnę podkreślić zawarty w pojęciu tym istotny dualizm odnoszący się z jednej strony do syntezy nowych rodzajów płynów oraz strategii ich stosowania, a z drugiej- rozbudowane mechanizmy monitorowania efektów przetoczeń w różnych schorzeniach i postępowaniu okołooperacyjnym. Voldby A.W. i Brandstrup B. (Journal of Intensive Care, 2016,4,27) odnosząc się do klinicznej wieloaspektowości efektów leczenia płynami podkreślają, że rozsądnie osiągnany stan euwolemii jest wynikiem złożonej analizy klinicznej i przemyślanego doboru rodzaju oraz objętości płynów infuzyjnych, których działanie z założenia powinno wspierać reakcje homeostatyczne organizmu. Zrozumienie, iż płyny są środkami o właściwościach ogólnoustrojowo działającego leku nie zawsze towarzyszy płynoterapii, stając się przyczyną problemów i powikłań. Oceny preparatów hydroksyetylowanej skrobi z ostatnich lat stanowią szczególne memento dla powyższych stwierdzeń. Stąd podjęty przez lek. med. Patrycję Leśnik kierunek badań i temat rozprawy doktorskiej należy uznać za aktualny, ważny i istotny klinicznie. Doktorantka podjęła bowiem próbę oceny działania płynu o ciągle ustalonym miejscu w postępowaniu leczniczym, jakim jest 3% roztwór żelatyny, na tle dobrze poznanego roztworu wieloelektrolitowego. Szczególnym punktem odniesienia pozostał wpływ obu roztworów na wydolność nerek ocenianą, zgodnie z regułami „medycyny precyzyjnej” (NEJM 01.06.2016 r), nowoczesnymi znacznikami aktywności biologicznej. W konsekwencji powstała dysertacja doktorska licząca 115 stron, podzielona na typowe dla tego rodzaju opracowań rozdziały i podrozdziały. Należy odnotować obecność uporządkowanej listy 148 pozycji aktualnego i adekwatnego z tematem rozprawy piśmiennictwa.

Bogata szatę graficzną korespondujących logicznie z tekstem tabel i rycin podsumowano w spisach umieszczonych w końcowej części dysertacji (str. 104-106) podobnie jak polskie i angielskie streszczenia opracowania.

Pracę, która jest napisana dobrym językiem polskim z niewielkimi tylko błędami edycyjnymi, otwiera liczący 42 strony „Wstęp” składający się z dwóch części. Pierwsza omawia fizjologię przestrzeni płynowych organizmu na tle biochemicznej konstrukcji podstawowych płynów infuzyjnych oraz wpływu postępowania zabiegowego na dystrybucję płynów. Natomiast druga analizuje czynniki powstawania niewydolności nerek związanej m.in. z płynoterapią okołoperacyjną w odniesieniu do możliwości wczesnej diagnostyki tego stanu za pomocą biomarkerów ich uszkodzenia. W tej części pracy Autorka wymienia i charakteryzuje wybrane biomarkery, określając też ich aktualnie uznawaną wartość kliniczną i zwracając szczególną uwagę na wykorzystane w badaniach molekuly uszkodzenia nerek lipokalinę związaną z żelatynazą neutrofilii (NGAL) i oraz cząsteczkę -1 uszkodzenia nerek (KIM-1).

Następnie Doktorantka przedstawia cele podjętych badań, którymi w podstawowym rozumieniu jest ocena różnych dawek 3% roztworu żelatyny na wydolność nerek i dodatkowo wpływ prowadzonej płynoterapii na zakres bólu pooperacyjnego oraz występowanie nudności i wymiotów. Trzeba zauważyć, iż postawione cele dość ogólnie korespondują z tytułem dysertacji, choć mieszczą się w jej szerokim rozumieniu. Dla zrealizowania sformułowanych celów badania, Doktorantka na podstawie zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu i po dokonaniu wykluczeń wynikających z zatwierdzonego protokołu badania włączyła do oceny 57 operowanych kobiet o ustalonym i porównywalnym statystycznie profilu demograficznym. Zakres operacji, sposób jej wykonania i anestezji był tożsamy w każdym przypadku i pozwolił na randomizowany elektronicznie podział badanych na trzy grupy różniące się przyjętą objętością przetoczonych w pierwszej godzinie operacji roztworów 3% żelatyny (15ml vs. 30 ml/kg) na tle grupy kontrolnej, w której przetoczono wyłącznie roztwór płynu wieloelektrolitowego (15 ml/kg). Założono w każdym przypadku strategię płynoterapii pro-aktywnej wg doktryny liberalnej, choć zabiegi mieściły się w grupie zagrożonych małym ryzykiem krwawienia śródoperacyjnego. Operowane poddano ocenie hemodynamicznej i dokonano w założonych przedziałach czasowych oznaczeń biomarkerów uszkodzenia nerek, sposobem zalecanym przez producenta. Oznaczenia prowadzone w moczu i dodatkowo dla NGAL w surowicy krwi doprowadziły do uzyskania wyników, które wraz z pozostałymi danymi tabelaryzowano i opracowano statystycznie w pakiecie Statistica v.10 PL za pomocą dobrze dobranych narzędzi oceny statystycznej (str. 61), dokonując również

graficznej prezentacji uzyskanych wyników. Następująca w dalszej części dysertacji dyskusja i omówienie wyników na tle aktualnego piśmiennictwa jest wyczerpujące i dokładne. Poziom dyskusji, jak i argumentacja stosowana przez Autorkę, podkreślają głęboką znajomość tematu oraz dążenie do obiektywnej oceny uzyskanych wyników na tle innych doniesień. Praca kończy się siedmioma wnioskami, których treść wypływa bezpośrednio z przeprowadzonego badania, a szczególną oryginalność mają wnioski 2 i 3.

Obowiązek recenzenta nakazuje zwrócenie uwagi na niektóre elementy przeprowadzonych badań oraz ich opisu. W pierwszym rzędzie pragnę zauważyć, iż w osobistym odczuciu piszącego te słowa używanie firmowej nazwy badanych i porównywanych preparatów przed określeniem chemicznym jest niezręczne w pracy naukowej. Podobnie częste stosowanie przez Doktorantkę w tekście ogólnego pojęcia „krytaloidy”, co przy znacznym i zauważanym w tekście, zróżnicowaniu tej grupy płynów, wydaje się mało precyzyjne. Elementem tego zróżnicowania jest m.in. stosownie tzw. zamienników anionowych. Porównanie w badaniu płynów z zawartością mleczanu i octanu mogło modulować stan hemodynamiczny oraz oksigenację poddanych badaniu. Również w kontekście powyższych stwierdzeń zwracam uwagę PT Autorki, iż płyn wieloelektrolitowy jest izosmolarny (str. 53), jednak jego toniczność *in vivo* jest niższa od osocza gdzie pozostaje hiposmolalny. Zmiana toniczności osocza może, jak się wydaje, wpływać na odnotowane różnice w nasileniu bólu czy występowaniu nudności. Nowoczesne narzędzia oceny funkcji nerek pozwoliły, pomimo niewielkiej liczebności ocenianych grup, na wyciągnięcie wniosków dotyczących potencjalnie możliwej nefrotoksyczności roztworów żelatyn i dołączyć wnioski pracy do toczącej się w tym zakresie w piśmiennictwie światowym szerokiej dyskusji. Chcąc jeszcze bardziej zobiektywizować rezultaty obserwacji wydaje się wskazane przy pożądanym kontynuowaniu badań, unikanie stosowania sewofluranu podczas znieczulenia, którego zróżnicowany osobniczo wpływ na funkcję nerek, lepiej dla jednoznaczności obserwacji, wyeliminować. Wniosek 4 dotyczący czułości KIM-1 napotyka na różne interpretacje w piśmiennictwie (np. van Akker i wsp. 2015 r). Część Autorów uważa, iż stosowanie tego biomarkera jest istotne głównie w warunkach ostrego niedokrwienia nerek i uzyskane w badaniu rezultaty są w tym kontekście oryginalne i ciekawe.

Pomimo pewnych niedomogów recenzowanej pracy w podejściu Doktorantki do przedstawionych celów badania widać znaczną pasję i zaangażowanie badacza, chcącego dociec prawdy. Dotyczy to szczególnie polemicznych części dyskusji uzyskanych wyników przeprowadzonego badania, gdzie nawet oceny znacznie większych populacji nie przynoszą

w opisywanym zakresie, jednoznacznych rezultatów. Należy więc potraktować przedstawioną dysertację jako prawidłowo skonstruowany i udokumentowany głos badacza w próbie rozwiązania ważnego problemu klinicznego, którego jednak ostateczne rezultaty, zgodnie z zamieszczoną przez Doktorantkę sentencją Aleksandra Fleminga, wymagają w przyszłości syntezy wielu, równie rzetelnych jak recenzowane, opracowań.

Wobec powyższego pragnę stwierdzić, że dysertacja spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w rozumieniu art. 13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm) i wnioskuję, aby Wysoka Rada Wydziału Lekarskiego wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego dopuściła rozprawę doktorską lek.med. Patrycji Leśnik pt. *"Ocena wpływu okołooperacyjnej terapii płynowej na funkcję nerek."* do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



..... (-)