

# Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Jakuba Marcza pt: „Ocena wpływu odległego kondycjonowania niedokrwienego na uszkodzenie niedokrwienno- reperfuzyjne mięśnia serca u pacjentów poddanych zabiegom prześłowania aortalno-wieńcowego”

Lekarz Jakub Marczak porusza w swej pracy ważny i bardzo aktualny problem zjawisk związanych z reperfuzją mięśnia sercowego. Choroba niedokrwienna serca stanowi nadal jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. Niedokrwienie mięśnia sercowego nierozzerwalnie związane jest z jego ponownym ukrwieniem czy to przy zastosowaniu metod kardiologii interwencyjnej czy też metod chirurgicznych przywracających dzięki pomostowaniu aortalno-wieńcowemu należy przepływ krwi w niedokrwionym myocardium. Reperfuza niedokrwionego organu pozostaje najczęściej poza kontrolą zespołu operacyjnego i przyczyniając się do ponownego ukrwienia przywracającego homeostazę paradoksalnie powoduje w początkowym okresie tzw. szkodę poreperfuzyjną. Zjawiska temu towarzyszące są opisane od lat 60-tych ubiegłego wieku, nadal toczy się dyskusja dotycząca mechanizmów powstawania i potencjalnego zapobiegania uszkodzeniu serca związanych z reperfuzją i kardioprotekcją.

Autor postawił sobie nader ambitny cel swych naukowych dociekań jakim jest okołoperacyjna ocena zastosowania niedokrwienego kondycjonowania. Działanie to polega na stosowaniu krótkotrwałego niedokrwienia tkanek i to niekoniernie organu operowanego co ma na celu zmniejszenie obszaru niedokrwienia podczas reperfuzyj.

Rozprawa doktorska lekarza Jakuba Marcza jest opracowaniem liczącym 136 stron, autor cytuje 124 pozycje piśmiennictwa, uwzględniając doniesienia autorów polskich i najnowsze doniesienia piśmiennictwa światowego. Cytowane piśmiennictwo dostarcza wyczerpującej ilości danych o aktualnym stanie wiedzy na temat kondycjonowania niedokrwienego. Praca zawiera 18 tabel i 12 rycin oraz kolejne 8 rycin zawartych w załączniku rozprawy.

Pracę rozpoczyna spis treści, wykaz skrótów, tabel, rycin i schematów a następnie jest ona podzielona na typowe podrozdziały, takie jak: wstęp, założenia i cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski. Pracę kończy streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wstęp ma charakter poglądowy, który ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z aktualnym stanem wiedzy w zakresie kondycjonowania niedokrwienego i towarzyszących

temu zjawisku mechanizmom. W istocie stanowi to cenne kompendium wiedzy na przedstawiany temat. Świadczy o doskonałej znajomości tematu przez autora, uważam, że przy dalszym rozwinięciu z powodzeniem mogłoby stanowić rozdział podręcznika.

Celem prezentowanej pracy jest ocena dostępnych opracowań naukowych w ramach prowadzonej przez autora metaanalizy danych co ma prowadzić do ustalenia autorskiego unikalnego schematu kondycjonowania. Kolejny cel badawczy stanowi ocena tak wypracowanej metody w praktyce klinicznej. Autor jednak nieco inaczej formułuje w swej rozprawie cele badania „zbyt skromnie” pomijając fakt, że schemat autorski wynika właśnie z wcześniej zaplanowanej metaanalizy, co w istocie stanowi pozytywny wynik założonego pierwszego celu badania.

Hipotezy badawcze zostały zweryfikowane poprzez przeprowadzenie podwójnie zaślepionego badania z losowym doбором grup, kontrolowanego próbą pozorowaną. Jest to najbardziej obiektywna forma prowadzenia badania klinicznego, jednocześnie metodologicznie najbardziej skomplikowana, wymagająca „żelaznej dyscypliny” badaczy - z drugiej jednak strony - potencjalnie prowadząca także do najbardziej obiektywnych wniosków. W doniesieniach literatury światowej nader rzadko zdarza się aby inicjatywa pojedynczego badacza przy tak bardzo rozbudowanej metodologii badania klinicznego (nawet jednoośrodkowego) przyniosła oczekiwany rezultat.

Metoda oceny przeprowadzonego badania polega na ocenie punktów końcowych pierwszorzędowych i drugorzędowych zarówno w ocenie uszkodzenia serca jak i nerek. Punkty te dobrane są trafnie, wątpliwości budzi sposób oceny wystąpienia zespołu małego rzutu gdzie autor nie wspomina w swej pracy o jedynej adekwatnej ocenie wystąpienia tego powikłania jaką są pomiary cewnikiem S-G. Zarówno konieczność wsparcia inotropowego jak i zastosowania IABP są subiektywne i podlegają jedynie ocenie klinicznej. W rozdziale materiał i metody brakuje informacji o liczebności badanej populacji pacjentów, dane te pojawiają się w rozdziale wyniki a przecież ilość przebadanych chorych nie jest wynikiem badania gdyż nie stanowiła celu badania. Schemat autorskiej metody kondycjonowania niedokrwionego wypracowany przez autora na podstawie metaanalizy danych literaturowych jest skomplikowany. Opis na stronie 36 jest co prawda właściwy ale wartość pracy podniosłoby załączenie adekwatnych ilustracji ukazujących schemat postępowania.

Zastosowane metody statystyczne są prawidłowo dobrane do analizy przedstawionych danych liczbowych. Z satysfakcją stwierdzam, że zastosowane metody statystyczne, sposób ich opracowania, wnioski płynące z metaanalizy prowadzące do sformułowania własnego schematu postępowania, kalkulacja wielkości próby badanej i wiele innych świadczą o dogłębnej znajomości przez autora rozprawy, zaawansowanych metod oceny statystycznej badań klinicznych. Jako recenzent wielu prac przesyłanych do redakcji czasopism oraz rozpraw doktorskich nie zetknąłem się dotychczas w polskich doniesieniach dotyczących kardiochirurgii z tak rozbudowanym i jednocześnie przejrzystym wykorzystaniem metod matematycznych.

W rozdziale wyniki po przeprowadzeniu analizy 320 artykułów naukowych i weryfikacji ich założeń autor włączył do ostatecznej analizy 16 doniesień. Ocenie podlegało 1388 chorych. Na podstawie uzyskanych danych doktorant sformułował własną hipotezę badawczą dotyczącą wpływu zastosowania autorskiego schematu niedokrwienego kondycjonowania na założone punkty końcowe badania. Schemat został zastosowany w praktyce klinicznej u 75 chorych, u 39 z nich zastosowano kondycjonowanie, 36 stanowiło grupę kontrolną.

Autor analizuje charakterystykę chorych zakwalifikowanych do badania nie znajdując różnic pomiędzy badanymi grupami, dotyczy to także stosowanej farmakoterapii, wyników badań UKG, morfologii, funkcji nerek i markerów zapalnych. W wyniku prowadzonych analiz wykazano jednak wiele różnic pomiędzy badanymi grupami w zależności od stosowania lub nie stosowania kondycjonowania niedokrwienego. Świadczą one, że zastosowanie prekondycjonowania niedokrwienego pierwszego i drugiego okna protekcji wraz z odległym postkondycjonowaniem niedokrwienym (schemat autorski doktoranta) powoduje w grupie badanych zmniejszenie uszkodzenia mięśnia serca i zmniejszenie częstości występowania pooperacyjnej ostrej niewydolności nerek. Zastosowanie powyższego schematu nie powoduje zwiększenia ryzyka śmiertelności wczesnej, ani wystąpienia efektów ubocznych. Potwierdzają to przesłanki płynące z metaanalizy prezentowanych danych.

Rozprawę kończy rozbudowana dyskusja, w której autor analizuje uzyskane wyniki badań na tle najnowszych doniesień z piśmiennictwa światowego. Rozdział ten stanowi o naukowej dojrzałości autora. Przegląd literatury na tle własnych dokonań naukowych jednoznacznie świadczy o dogłębnej wiedzy autora rozprawy. Wraz ze wstępem do rozprawy odpowiednio zredagowana dyskusja może stanowić przyczynek do kompendium wiedzy na temat kondycjonowania/ preconditioningu/ hartowania przez niedokrwienie.

Uważam, że pomimo swych wielu talentów autor rozprawy myli nieco cele pracy z potencjalną hipotezą badawczą a wnioski wydają się być raczej uściśleniem opisanych wyników pracy; gdyż nie stanowią jasnej odpowiedzi na hipotezy badawcze, które „de facto” nie zostały nigdzie w dostępny sposób sformułowane- wręcz należy się ich domyślać.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na wiele błędów literowych, które niepotrzebnie zmniejszają wartość pracy. Strona 2 błąd literowy w podziękowaniu?! Strona 13 wiersz 4 -brak jednej litery „n” w języku angielskim diametralnie wypacza znaczenie zdania. Strona 28 ostatni wiersz -błąd literowy. Strona 29 wiersz pierwszy- błąd literowy. Strona 33 wiersz przedostatni (Pott's- Smith'a - a nie Potta). Strona 42 wiersz 3. Strona 95 wiersz- 8 błąd literowy.

Podsumowując uważam, że przedstawiona rozprawa doktorska jest wzorowo zaplanowana i starannie zredagowana. Wartość merytoryczną rozprawy należy ocenić wysoko. Podjęty temat badawczy jest bardzo aktualny i dzięki sformułowaniu hipotez badawczych na podstawie metaanalizy innych prac naukowych jest także niezwykle

oryginalny. Uzyskane wyniki mogą mieć bezpośrednie przełożenie na aplikację kliniczną w innych ośrodkach kardiochirurgicznych a zastosowana metodyka pozwoliła na sprawną realizację celu pracy, wnioski zaś poparte są przeprowadzonymi badaniami. Praca zawiera wiele elementów poznawczych, co powinno w przyszłości zaowocować kolejnymi badaniami.

Przedstawiona przez lekarza Jakuba Marcza rozprawa spełnia wymagania rozprawy doktorskiej i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pragnę zwrócić uwagę na wysoką merytoryczną wartość prezentowanej rozprawy doktorskiej, uważam, że praca ze wszech miar zasługuje na wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku



Prof. dr hab. n. med. Michał Krejca

Kierownik Kliniki Kardiochirurgii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi