

## Ocena rozprawy doktorskiej

pt. „Ocena zmian okołoperacyjnych stężeń tkankowego aktywatora plazminogenu, jego inhibitora oraz D-Dimerów u chorych z tętniakiem aorty brzusznej leczonych metodą klasyczną i wewnątrznacyniową” lek. med. Moniki Wiktorii Pfanhauser

*recenzja zlecona zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu Nr 340/XII/2015 z dnia 16 grudnia 2015r.*

Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA), jego inhibitor (PAI-1) i D-Dimery są trzema parametrami pozwalającymi na ocenę procesu fibrynolizy, będącego fizjologicznym mechanizmem rozpuszczania zakrzepów i dzięki temu utrzymującym drożność naczyń krwionośnych. Proces ten jest ostatnim etapem hemostazy. W miejscu uszkodzenia tkanek występuje natychmiastowy skurcz naczyń krwionośnych, aktywacja płytek krwi i powstanie czopa płytkowego (hemostaza pierwotna) oraz aktywacji procesu krzepnięcia krwi prowadzącego do powstania stabilnej sieci włókniaka w tworzącym się w naczyniu zakrzepie. Główny proteolityczny enzym fibrynolizy – plazmina aktywuje metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMP) rozkładające główne składniki ściany aorty: elastynę i kolagen przy powstawaniu tętniaków aorty. Proces fibrynolizy wykorzystywany jest także do leczenia trombolitycznego zakrzepic preparatami aktywatorów plazminogenu (t-PA, u-PA) oraz streptokinazy. Układ fibrynolizy obejmuje szerokie spektrum enzymów proteolitycznych o fizjologicznej i patologicznej funkcji, takich jak: hemostaza, angiogeneza, przebudowa komórek i tkanek, inwazja nowotworów i reprodukcja.

Tętniak aorty brzusznej (TAB) jest miejscowym poszerzeniem aorty równym lub większym od 3cm poniżej tętnic nerkowych. Częstość występowania w populacji ogólnej wynosi 4-9% osiągając średnicę 3,0-15,0cm. Zależność występowania tętniaków zależy, przede wszystkim, od płci, wieku, palenia tytoniu i obciążającego wywiadu rodzinnego. W procesie tworzenia tętniaków odgrywają rolę trzy główne mechanizmy patologiczne: zapalenie, proteoliza elastyny i kolagenu oraz czynniki biomechaniczne. U większości pacjentów z TAB w obrębie

tętniaków występują wewnątrznaczyniowe zakrzepy wskazujące na ścisły związek między mechanizmem powstawania tętniaków a procesem hemostazy i fibrynolizy.

Zatem temat pracy zawarty w tytule odzwierciedla w pełni treść rozprawy. Ciekawy jest udział procesu fibrynolizy w operacjach na tętniakach. Zagadnieniem tym postanowiła zająć się lek. Monika Pfanhauser w swojej pracy doktorskiej.

Piśmiennictwo na temat tętniaków aorty jest bardzo obszerne. Natomiast nieliczne są publikacje na temat związku tętniaka z procesem fibrynolizy i przeprowadzanymi operacjami na tętniakach aorty brzusznej.

Cel badań w rozprawie doktorskiej jest wyraźnie sprecyzowany, metodyka poprawnie zaplanowana i właściwie realizowana.

Maszynopis pracy doktorskiej lek. Moniki Pfanhauser obejmuje 123 strony, w tym: wstęp – 34, cel, materiał i metody – 8, wyniki badań własnych – 46, dyskusja wraz z wnioskami oraz streszczeniami polskim i angielskim – 14, a piśmiennictwo – 17 stron. Do rozprawy dołączono także spis treści, indeks skrótów, tabel i rycin.

We wstępie doktorantka omawia podziały, epidemiologię patogenezę, diagnostykę kliniczną, leczenie operacyjne oraz śmiertelność pacjentów z tętniakami aorty brzusznej. Autorka opisuje także przebieg procesu fibrynolizy oraz budowę i funkcje wybranych badanych parametrów fibrynolizy: tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA), jego inhibitora (PAI-1) oraz D-Dimerów. Rozdział ten uzupełniony jest 3 kolorowymi rycinami. Napisany on jest rzeczowo i ciekawie, a oparty jest na dobrej znajomości przedmiotu i najnowszego piśmiennictwa.

Cele pracy:

1. Ocena stężeń t-PA, PAI-1 oraz D-Dimerów u pacjentów z TAB oraz w grupie referencyjnej;
2. Ocena wpływu czynników ryzyka i chorób towarzyszących u pacjentów z TAB na badane parametry fibrynolizy jw.;

3. Ocena okołoperacyjnych stężeń t-PA, PAI-1, D-Dimerów u pacjentów z TAB z uwzględnieniem zabiegów otwartych (OAR) i wewnątrznaczyniowych (EVAR);
4. Ocena wpływu wielkości tętniaka i grubości zakrzepu przyściennego w TAB na stężenie t-PA, PAI-1 i D-Dimerów.

Badania przeprowadzone przez doktorantkę obejmowały grupę 66 pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej, w tym 59 mężczyzn i 7 kobiet w wieku 50-86 lat (średnio 73,5 roku) operowanych planowo na Oddziale Chirurgii Naczyniowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu. Wszyscy pacjenci mieli dokładnie przeprowadzony wywiad, badanie fizykalne i laboratoryjne. Tętniaki aorty rozpoznawano w badaniu ultrasonograficznym, tomografii komputerowej oraz arteriografii. U pacjentów stwierdzono tętniaki o wielkości od 3,5 do 10,0cm (średnio  $5,83 \pm 1,39$ cm) oraz przyścienne u nich zakrzepy o grubości 1,2 do 8,0cm (średnio  $3,33 \pm 1,64$ cm). U operowanych pacjentów pobierano z żyły łokciowej 3-krotnie próbki krwi: przed zabiegiem, tuż po zakończeniu operacji oraz 24h po zabiegu.

Przebadano także grupę referencyjną 53 osób zdrowych w młodszym wieku, od 20 do 56 lat. W osoczu cytrynianowym pacjentów oznaczano stężenie t-PA, PAI-1 i D-Dimerów metodą immunoenzymatyczną przy użyciu komercyjnych zestawów. Badania przeprowadzane były prawidłowo. Grupa pacjentów z TAB była wystarczająca do tworzenia podgrup i prawidłowej analizy statystycznej.

Wyniki badań własnych dotyczących stężeń t-PA, PAI-1 i D-Dimerów u pacjentów z TAB podczas operacji otwartych (OAR) i wewnątrznaczyniowych (EVAR): przed, tuż po i 24h po operacji z zastosowaniem 2 różnych stentgraftów, także z uwzględnieniem większych powikłań pooperacyjnych, różnej wielkości tętniaków i grubości zakrzepów zostały przedstawione w pracy w przejrzystych, dobrze opracowanych i opisanych 30 tabelach i na 24 rycinach. Wynikają z nich następujące obserwacje. Stwierdzono istotnie statystycznie dodatnią korelację między wielkością tętniaków a grubością znajdujących się w nich zakrzepów.

U pacjentów z TAB przed zabiegiem operacyjnym, w porównaniu do grupy referencyjnej obserwowano istotnie wyższe stężenie t-PA, PAI-1 i D-Dimerów wskazując na bardziej nasilony proces fibrynolizy. Niektóre czynniki ryzyka u pacjentów z TAB miały również wpływ na parametry fibrynolizy. Podeszły wiek (> 70 rż.) i nadciśnienie tętnicze obniżały stężenie PAI-1 i D-Dimerów, a choroby płuc podwyższały stężenie t-PA. Być może uszkodzony

nabłonek i śródbłonek naczyń płucnych uwalniał t-PA. Podwyższone D-Dimery mogły ilustrować zwiększoną aktywność fibrynolityczną,

Zabiegi operacyjne na tętniakach aorty brzusznej przeprowadzone metodą klasyczną i wewnątrznaczyniową tuż po i 24h po zabiegu nie wpływały istotnie na stężenia t-PA i PAI-1, natomiast znacznie podwyższały stężenie D-Dimerów w porównaniu do danych sprzed zabiegu wskazując na zwiększoną pooperacyjną aktywność fibrynolityczną.

U pacjentów z TAB wielkość tętniaków nie wpływała na stężenie t-PA i PAI-1 i D-Dimerów, natomiast u chorych z TAB z większymi zakrzepami wewnątrz tętniaków po operacji występowały wyższe stężenia t-PA i D-Dimerów. Proces fibrynolityczny bierze zatem także udział w patogenezie tętniaków aorty brzusznej i podczas operacji na tętniakach podobnie jak w wielu innych procesach proteolitycznych, w których udział bierze proces hemostazy.

W rozdziale „Omówienie wyników badań własnych i dyskusja” doktorantka porównała z danymi innych badaczy z ostatnich lat na ten temat. Rozdział ten, podobnie jak jego wstęp, napisany jest dociekliwie i ciekawie. Dowodzi to dużej wiedzy doktorantki w zakresie podjętego tematu pracy doktorskiej. Tytuł doskonale odzwierciedla treść rozprawy.

Piśmiennictwo zostało zebrane na 14 stronach i obejmuje 161 pozycji: 3 polskie i 158 anglojęzycznych, w tym 129 związanych tematycznie z tętniakami aorty, a tylko 32 publikacje związane z procesem fibrynolizy, ale tylko 10 u chorych z TAB. Prace pochodzą z lat 1998-2015, z tego większość po roku 2000.

Wyniki uzyskane przez doktorantkę mogą wyjaśniać występowanie przed- i okołoperacyjnych powikłań krwotocznych i zakrzepowo-zatorowych. Badania nad hemostazą w TAB powinny skłonić chirurgów naczyniowych do standaryzacji postępowania przeciwzakrzepowego, szczególnie w operacjach otwartych na tętniakach.

Rozprawa doktorska lek. med. Moniki Pfanhauser napisana jest starannie, prawie bezbłędnie, ładnym językiem i stylem. Pracę tę oceniam wysoko. Wnosi ona, przede wszystkim, informacje teoretyczne uzupełniającą wiedzę na temat udziału hemostazy w patomechanizmie powstawania tętniaków aorty, ale także walory praktyczne dla chirurgów naczyniowych podczas operacji na tętniakach.

Praca doktorska lek. med. Moniki Wiktorii Pfanhauser pt. „Ocena zmian okołoperacyjnych stężeń tkankowego aktywatora plazminogenu, jego inhibitora oraz D-Dimerów u chorych z

tętniakiem aorty brzusznej leczonych metodą klasyczną i wewnątrznaczyniową” spełnia kryteria wymienione w ustawie z dnia 14 marca 2003r. „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki” art. 13 ust.1 (Dz.U. Nr 65 poz. 595, ze zm. W Dz. U. z 2005r. Nr 164 poz. 1365 w i Dz. U. z 20011r. Nr 85 poz. 453) oraz § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora. Przeto zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Monikę Wiktoryę Pfanhauser do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Maria Kotschy*

prof. dr hab. med. Maria Kotschy

Prof. dr hab. med.  
*Maria, Hanna Kotschy*  
specjalista chorób wewnętrznych  
50-368 Wrocław, ul. Piłsudskiego 28/20  
tel. 071/ 328 15 17 4198098