dr hab. n. med. Katarzyna Kotfis, prof. PUM
Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Ostrych Zatruć
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin
tel./fax 091-466-11-44
e-mail: katarzyna.kotfis@pum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Jacka Górki

Przygotowana dla Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum w Krakowie

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Okołooperacyjne powikłania sercowo-naczyniowe – rola zaburzeń hemostazy w patogenezie okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego (MINS) i częstość występowania zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych po zabiegu angiochirurgicznym".

Tytuł w języku angielskim: „Perioperative cardiovascular complications – the role of hemostasis in pathogenesis of myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) and the incidence of deep vein thrombosis after vascular surgery".

Praca doktorska – cykl prac monotematycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska jest oparta na zestawieniu dwóch prac monotematycznych, opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej z łączną punktacją Impact Factor 10,141. Cykl prac przygotowanych przez Doktoranta porusza niezwykle istotny temat bezpieczeństwa okołooperacyjnego pacjentów poddawanych poważnym zabiegom angiochirurgicznym, co ma kluczowy wpływ na krótko- i długoterminowe wyniki leczenia w tej grupie chorych.

Jest to interesująca dysertacja przedstawiającą przekrojową analizę patogenezy okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego (MINS) w populacji pacjentów poddawanych operacjom naczyniowym. Ponadto przeanalizowano oceniono znaczenie powikłań tętniczych, tj. okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego w stosunku do powikłań żylnych, tj. zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych na rokowanie odległe u pacjentów poddawanych operacjom angiochirurgicznym.

1. **Wartość naukowa rozprawy**

a. **Oryginalność badań**: Rozprawa doktorska obejmuje w pełni oryginalne prospektywne badania naukowe, podzielone w sposób właściwy i zrozumiały dla czytelnika na 2 etapy badawcze.

Etap I badań, których wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie British Journal of Anaesthesia, obejmuje grupę 457 pacjentów wyselekcjonowanych z międzynarodowego, obserwacyjnego badania VISION (Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study), z której wyodrębniono 47 osób z MINS w grupie badanej i 84 w grupie kontrolnej.

Etap II prac badawczych, obejmował grupę 164 pacjentów włączonych do prospektywnego badania obserwacyjnego i poddawanych poważnym zabiegom naczyniowym z powodu tętniaka aorty brzusznej lub miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Wyniki badania zostały opublikowane w European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.

b. **Wartość naukowa artykułów**: Wartość naukowa artykułów, przedstawionych do recenzji, które składają się na rozprawę doktorską jest wysoka i stanowi ważny wkład w rozwój dziedziny naukowej wybranej przez Doktoranta.

W publikacji I (Górka J, Polok K, Iwaniec T, Górka K, Wludarczyk A, Fronczek J, Devereaux PJ, Eikelboom JW, Musial J, Szczeklik W. Altered preoperative coagulation and fibrinolysis are associated with myocardial injury after non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2017 May 1;118(5):713-719. doi: 10.1093/bja/aex081. PMID: 28486646) dokonano analizy związku pomiędzy przedoperacyjną aktywacją układu krzepnięcia i fibrynolizy, a częstością występowania okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Do badania włączono 475 pacjentów, u 47 stwierdzono MINS, natomiast grupę kontrolną stanowiły 84 osoby, u których nie wykryto MINS. Autor stwierdził, że w grupie pacjentów z okołooperacyjnym uszkodzeniem mięśnia sercowego aktywacja układu krzepnięcia była widoczna już przed zabiegiem operacyjnym i obejmowała wyższe stężenie fibrynogenu, wyższą aktywność czynnika VIII, wyższy poziom antygenu czynnika von Willebranda (vWF:Ag) oraz wyższy poziom aktywności czynnika von Willebranda do aktywności kofaktora rystocetyny (WF:CoR), jak również wyższe stężenie dimeru D oraz kompleksów plazmina-antyplazmina (PAP). W związku z uzyskanymi wynikami Autor konkluduje, że zwiększona aktywność układu krzepnięcia i fibrynolizy w okresie przedoperacyjnym predysponuje do wystąpienia MINS w okresie pooperacyjnym u pacjentów operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej i niedokrwienia kończyn dolnych. Analiza

została przeprowadzona prawidłowo pod względem merytorycznym, a wnioski wysunięte przez Doktoranta odpowiadają celowi postawionych badań.

W publikacji II (Górka J, Polok K, Fronczek J, Górka K, Kózka M, Iwaszczuk P, Frołow M, Devereaux PJ, Biccard B, Musiał J, Szczeklik W. Myocardial Injury is More Common than Deep Venous Thrombosis after Vascular Surgery and is Associated with a High One Year Mortality Risk. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Aug;56(2):264-270. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.005. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580830) opisano dwuetapowy przebieg badania, do którego włączono 164 pacjentów. W części pierwszej opisano częstość występowania powikłań tętniczych i żylnych po operacjach naczyniowych z powodu tętniaka aorty brzusznej lub miażdżycy tętnic kończyn dolnych), natomiast w części drugiej oceniono wpływ tych powikłań na śmiertelność pooperacyjną. Wyniki badania wykazały, że częstość powikłań tętniczych, tj. okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego była dziesięciokrotnie wyższa (23,8%) niż powikłań żylnych, tj. zakrzepicy żył głębokich (2,4%). Ponadto, w przeprowadzonej analizie wykazano, że śmiertelność ogólna po roku była wysoka (11%) i ponad trzykrotnie wyższa u chorych z MINS (23,1%) niż u pacjentów bez MINS (7,2%). Doktorant słusznie konkluduje, że zabiegi angiochirurgiczne wiążą się z wyższą częstością występowania okołooperacyjnych powikłań tętniczych niż żylnych oraz że powikłania tętnicze są silniej związane ze śmiertelnością pooperacyjną niż powikłania żylne. Wnioski wyciągnięte przez Autora są spójne z celami pracy, która została przeprowadzona prawidłowo pod względem merytorycznym.

2. **Wartość merytoryczna rozprawy**:

Doktorant posiada wysoką umiejętność wprowadzenia czytelnika w tematykę badawczą oraz jasność formułowania hipotez badawczych. Dobór metod badawczych i narzędzi statystycznych do przeprowadzenia analizy danych jest właściwy. Sposób przedstawienia wyników jest jasny i czytelny dla odbiorcy. Doktoranta cechuje krytyczna analiza wyników i umiejętność ich interpretacji na tle literatury przedmiotu. Wnioski wysunięte na podstawie przeprowadzonych badań sformułowane zostały jasno i poprawnie. Swoją rozprawę Doktorant rozpoczął zwięzłym wstępem omawiającym teoretyczne podstawy pracy i omawiającym skalę problemu, jakim są okołooperacyjne powikłania sercowo-naczyniowe po zabiegach angiochirurgicznych. Założenia i cele pracy są napisane dobrze i nie budzą moich wątpliwości.

Kolejny rozdział dotyczący metod i organizacji badań jest napisany właściwie i jasno przedstawia metodologię prowadzonych badań. Rozdział, w którym omówiono i podsumowano wyniki badań jest napisany zrozumiale, zatem nie budzi moich zastrzeżeń. Dokładne zrozumienie

wyników jest trudne, ale nie wynika to z błędów językowych czy charakteru pracy, a jedynie z wieloetapowości prowadzonych badań i skomplikowanych analiz statystycznych wykonanych przez Doktoranta. Całość tych analiz świadczy o dużym zrozumieniu zasad badań naukowych i olbrzymiej roli statystyki w analizowaniu danych. Doktorant omawia poszczególne wyniki porównując je do danych dostępnych w literaturze. Przedstawiona mi do oceny dysertacja naukowa jest zakończona rozdziałem „Wnioski", co jest typowe dla tego rodzaju prac. Wnioski wysunięte przez Doktoranta są zwięzłe i w pełni odpowiadają celom pracy.

3. **Poprawność redakcyjna rozprawy**:

Praca doktorska zawiera właściwy układ, z zachowaniem układu rozdziałów. Jest napisana i zredagowana w sposób jasny w zakresie językowym, a szata graficzna poszczególnych artykułów wchodzących w skład dysertacji została wymuszona przez wydawców czasopism, przy czym jest właściwa dla tego rodzaju prac. Dysertacja składa z się z 12 rozdziałów (I. Publikacje składające się na rozprawę doktorską; II. Wstęp i teoretyczne podstawy pracy; III. Cele pracy; IV. Metody i organizacja badań; V. Omówienie i podsumowanie wyników badań; VI. Wnioski; VII. Wykaz skrótów; VIII. Piśmiennictwo; IX. Streszczenie; X. Summary; XI. Publikacje składające się na rozprawę doktorską; XII. Oświadczenia współautorów oraz z 2 oryginalnych publikacji naukowych. Publikacje odzwierciedlają przyjęte przez Doktoranta etapy badań naukowych i właściwie dokumentują uzyskane wyniki. Pracę rozpoczyna krótki wstęp w języku polskim, który w sposób syntetyczny przedstawia teoretyczne podstawy pracy.

Streszczenie przygotowane w języku polskim i angielskim jest syntetycznym opisem założenia i celu badań, ich metodyki, wyników oraz wyciągniętych z badań wniosków. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że zwykle rozdziały te są jednymi z najważniejszych części pracy, gdyż mają na celu zachęcenie czytelnika do przeczytania danej pracy. Przedstawione streszczenie jest bardzo dobrze napisaną częścią dysertacji i nie budzi moich uwag. Przedstawioną mi do oceny pracę czyta się dobrze i nie budzi ona większych zastrzeżeń, jedynie mało znaczące uwagi. Całość poparta jest 19 pozycjami piśmiennictwa zagranicznego, które są adekwatne do przedstawionego materiału badawczego i są cytowane w sposób właściwy.

4. **Uwagi krytyczne:**

Analizując przedstawiona do recenzji pracę doktorską lek. Jacka Górki warto również zwrócić uwagę na pewne niedociągnięcia metodologiczne czy redakcyjne przedstawionej dysertacji naukowej, jednak nie są to błędy duże. Ich uwzględnienie może być przydatne przy projektowaniu przyszłych badań i analiz.

a. W tekście pracy doktorskiej w pozycji „Komisja bioetyczna" oraz w opisie publikacji 1. i 2., brakuje numerów poszczególnych zgód wydanych przez komisję bioetyczną oraz dat ich wydania. W mojej opinii te informacje powinny się znaleźć w głównym tekście dysertacji.

b. W Publikacji 1, str. 14 brakuje opisu charakterystyki grupy badanej (co zostało przedstawiony w Publikacji 2), czyli wieku i płci osób badanych.

c. Publikacja 2, str. 15 – brak komentarza na temat niższej częstości palenia papierosów w grupie z MINS. To ciekawa obserwacja, jednak nie ma informacji na temat pogłębionego wywiadu w kierunku nikotynizmu. Poza pytaniem „pali papierosy" vs „nie pali papierosów" powinno wyodrębnić się inne podgrupy - nigdy nie palił, nie pali od > 30 dni, nie pali > 1 roku, aktywny palacz. Ponadto brakuje informacji na temat osobolat nikotynizmu, a ma to szczególne znaczenie w grupie pacjentów angiochirurgicznych.

d. Streszczenie: Str. 22, 6 wers: zdanie jest niepełne „... i ich wpływu na po roku od zabiegu operacyjnego." Brakuje określenia wpływu na co.

e. Streszczenie: Str. 22, wers 26-27, autor wymienia nieprawidłowe wyniki laboratoryjne (CRP, sCD40L), jednak brakuje ich opisu w części „Metodyka" na stronie 13. Nie ma ich też w opisie Publikacji 1 na stronie 14.

f. W wykazie skrótów (VII) brak rozwinięcia BMI – body mass index.

g. Publikacja 1, str. 27-33:

- Brakuje numeru zgody KBE i daty wydania zgody.
- W opinii recenzenta brakuje ryciny (Flow-chart) z rozkładem pacjentów i doborem grupy kontrolnej, z informacją ilu dotarło do analizy po 30 dniach i po roku oraz u ilu osób brakuje danych pooperacyjnych („lost to follow-up").
- W mojej opinii nie powinno się łączyć udarów i przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA) w analizach ze względu na odrębności fizjopatologiczne.
- Brakuje tabeli z Outcome po 30 dniach i po roku, jest jedynie opis w tekście, brakuje również opisu Outcome po 30 dniach.
- Rycina 1 – brakuje p-value – dane te są dostępne w Tabeli 1, ale powinny być umieszczone na rycinie 1, nie ma wyjaśnienia w legendzie, co oznaczają gwiazdki.

h. Publikacja 2, str. str. 34-40:

- Brak numeru zgody KBE i daty wydania zgody.
- Brakuje opisu i wyników dot. śmiertelności wczesnej (po 30 dniach) w tabeli 2.

5. **Ocena końcowa**:

Ja, niżej podpisana stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Jacka Górki spełnia warunki określone w art. 13.1 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. zmianami) i wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. Jacka Górki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Jacka Górki pt. „Okołooperacyjne powikłania sercowo-naczyniowe – rola zaburzeń hemostazy w patogenezie okołooperacyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego (MINS) i częstość występowania zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych po zabiegu angiochirurgicznym" jest bardzo ciekawą dysertacją poruszającą niezwykle ważny i trudny temat oraz wnoszącą znaczny wkład w zakres nauk medycznych.

Poprawa jakości opieki okołooperacyjnej powinna być oparta o identyfikację schorzeń współistniejących i minimalizację czynników ryzyka oraz pełną współpracę zespołu anestezjologicznego i chirurgicznego, ze szczególnym uwzględnieniem przedoperacyjnej optymalizacji stanu chorego. Szczególną wartość dysertacji dostrzegam w zidentyfikowaniu konieczności zmiany podejścia do powikłań pooperacyjnych i próbie zwrócenia uwagi poprzez przeprowadzone badania, że powikłania pooperacyjne to częściej okołooperacyjne niedokrwienie mięśnia sercowego niż powikłania żylne (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa). Wyniki badań doktoranta mają kluczowe znaczenie dla zmiany podejścia do optymalizacji okołooperacyjnej i monitorowania powikłań pooperacyjnych, które są potencjalnie do uniknięcia. Wdrożenie wyników badań Doktoranta do rutynowej opieki nad pacjentami poddawanymi zabiegom angiochirurgicznym poprawi rokowanie w tej grupie i zmniejszy śmiertelność.

Całość dysertacji oceniam wysoko. Rozprawa, pomimo pewnych drobnych niedociągnięć jest napisana prawidłowo. Praca posiada wysoką wartość kliniczną, ponieważ porusza niezwykle ważny temat, jakim jest poprawa bezpieczeństwa okołooperacyjnego pacjentów poddawanych poważnym zabiegom naczyniowym, dlatego mając na uwadze znaczenie prowadzonych przez Doktoranta badań oraz wysoką jakość przedstawionych publikacji zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Collegium Medicum Uniwersytety Jagiellońskiego w Krakowie o wyróżnienie pracy.

18.10.2020

dr hab. n. med. Katarzyna Kotfis, prof. PUM

dr hab. n. med.
Katarzyna Kotfis, prof. PUM
lekarka, specjalistka anestezjologii
i intensywnej terapii, EDAIC
PWZ 1785209