Warszawa 24.01.2022

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Anny Kędziory pt. ***The role of cyclic lactate serum measurements in monitoring early postoperative course among patients after heart transplantation*** *("Rola cyklicznych pomiarów stężeń anionu kwasu mlekowego w surowicy w moniotorowaniu wczesnego przebiegu pooperacyjnego u chorych po przeszczepieniu serca".)*

Przedstawiono mi do recenzji rozprawę doktorską lek. med. Anny Kędziory *The role of cyclic lactate serum measurements in monitoring early postoperative course among patients after heart transplantation* ("Rola cyklicznych pomiarów stężeń anionu kwasu mlekowego w surowicy w monitorowaniu wczesnego przebiegu pooperacyjnego u chorych po przeszczepieniu serca".) przygotowaną pod opieką naukową dr hab. n. med. Karola Wierzbickiego przy współudziale jako promotora pomocniczego dr hab. n. med. Jacka Piątka, wykonaną w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Instytut Kardiologii Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ.
Poniżej przedstawiam komentarze i wnioski wynikające z oceny formalnej i merytorycznej.

Ocena formalna
Przedstawiona do recenzji praca ma układ rozprawy doktorskiej opartej na monotematycznym cyklu 3 oryginalnych publikacji anglojęzycznych:

1. Postoperative hyperlactatemia and serum lactate level trends among heart transplant recipients
2. Postoperative serum lactate levels for in-hospital mortality prediction among heart transplant recipients
3. Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation – incidence and metabolic indicators

omówionych pod wspólnym tytułem *The role of cyclic lactate serum measurements in monitoring early postoperative course among patients after heart transplantation* ("Rola cyklicznych pomiarów stężeń anionu kwasu mlekowego w surowicy w monitorowaniu wczesnego przebiegu pooperacyjnego u chorych po przeszczepieniu serca"). Rozprawa obejmuje 82 strony, w tym 18 stron stanowią kopie publikacji a 29 stron oświadczenia współautorów. W swojej dysertacji Autorka zamieszcza 38 pozycji piśmiennictwa.
Łączna punktacja Impact Factor ww prac wynosi 6,731. We wszystkich wymienionych pracach lek. med. Anna Kędziora jest pierwszym autorem.

W rozprawie doktorskiej Autorka zamieściła syntetyczne opracowanie założeń, celów, uzyskanych wyników oraz dyskusji. Rozprawa zawiera również omówienie każdej z prac zawartej w cyklu a także zawiera streszczenia w języku polskim i angielskim. Doktorantka ponad to zamieściła oświadczenia wszystkich współautorów, którzy potwierdzili indywidualny wkład lek. Anny Kędziory w poszczególnych pracach oraz określili swój udział w publikacjach i wyrazili zgodę na wykorzystanie zamieszczonych artykułów jako części rozprawy doktorskiej. Nie mam żadnych formalnych uwag.

Ocena merytoryczna

Mimo postępu w leczeniu niewydolności serca dzięki nowym schematom leczenia farmakologicznego jak również dzięki zastosowaniu mechanicznego wspomagania, to przeszczepienie serca nadal zostaje „złotym standardem" leczenia zaawansowanej postaci choroby. Podstawowym ograniczeniem jest ilość wykonywanych operacji, wynikająca z ilości dostępnych narządów. W związku z tym wydłuża się czas oczekiwania pacjentów na narząd (wg danych POLTRANSPLANT-u obecnie w Polsce w trybie planowym średni czas oczekiwania na przeszczepienie serca jest 603 dni, w trybie pilnym 91 dni) a co za tym idzie pogarsza się stan pacjentów poddawanych operacji. Wczesny okres pooperacyjny obarczony jest z ok 10 – 25% śmiertelnością w związku z tym wydaje się być bardzo istotne znalezienie biochemicznych markerów o wartości prognostycznej dla przebiegu pooperacyjnego. Dostępne publikacje rzadko obejmują populacje chorych po przeszczepieniu serca. Dlatego jest bardzo cenne, że Doktorantka podjęła się takiej oceny.

Zbierając materiał do poszczególnych artykułów i rozprawy, Doktorantka wraz z Zespołem oceniła retrospektywnie przebieg pooperacyjny 46 kolejnych pacjentów, u których w latach 2010 – 2015 w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii wykonano przeszczepienie serca. W okresie pooperacyjnym pacjenci byli monitorowani elektrokardiograficznie, hemodynamicznie oraz biochemicznie ze szczególnym uwzględnieniem stężenia kwasu mlekowego. Szczegółowo analizowano dane w okresie 48 godzin od zabiegu operacyjnego. Podstawowym celem rozprawy była kompleksowa analiza cyklicznych oznaczeń stężeń anionu kwasu mlekowego w surowicy we wczesnym okresie po przeszczepieniu serca. W poszczególnych publikacjach skoncentrowano się na:

1. Ocenie trendów stężeń anionu kwasu mlekowego we wczesnym okresie pooperacyjnym u pacjentów po transplantacji serca
2. Ocenie zależności pomiędzy stężeniem anionu kwasu mlekowego we wczesnym okresie pooperacyjnym a śmiertelnością okołooperacyjną u pacjentów po przeszczepieniu serca
3. Ocenie zależności pomiędzy stężeniem anionu kwasu mlekowego a występowaniem niestabilności hemodynamicznej oraz pierwotnej niewydolności graftu we wczesnym okresie pooperacyjnym

Zaobserwowano, że:

- u wszystkich pacjentów po przeszczepieniu serca co najmniej raz występuje istotny

wzrost stężenia anionu kwasu mlekowego, z najwyższymi różnicami występującymi we wczesnym okresie po zabiegu, w momencie przyjęcia do oddziału intensywnej terapii

- wczesna ocena stężenia mleczanów w surowicy krwi przy przyjęciu do oddziału intensywnej terapii może być wykorzystana jako parametr predykcyjny wczesnego zgonu po przeszczepieniu serca a wartości powyżej 7,00 mmol/l wiążą się z prawdopodobieństwem zgonu z 90% swoistością.
- podczas analizy stężenia mleczanów w grupie pacjentów stabilnych i niestabilnych hemodynamicznie największe różnice między grupami występowały w okresie 24 godzin od operacji przeszczepienia. W grupie pacjentów niestabilnych hemodynamicznie obserwowano tendencję gorszego 5 – letniego przeżycia.

W dysertacji Doktorantka omawia patofizjologię wytwarzania i metabolizowania kwasu mlekowego w różnych sytuacjach klinicznych. Szczegółowo omówiona jest metodyka badania, postępowanie około- i pooperacyjne, zwłaszcza wynikające z ciężkości stanu pacjenta co mogłoby mieć wpływ na otrzymane wyniki. Z punktu widzenia recenzenta transplantologa brakuje mi podkreślenia nieobecności nadostrego odrzucania przeszczepu, które mimo stosowania czterolekowego schematu leczenia immunosupresyjnego może być przyczyną niestabilności hemodynamicznej. Biorąc pod uwagę podział pacjentów na grupę z pierwotną niewydolnością graftu w której definicji jest nieobecność cech nadostrego odrzucania i grupę z niestabilnością hemodynamiczną, musiało być to brane pod uwagę.

Ocena redakcyjna

Praca wykazuje należytą strukturę, jest poprawna językowo. Została podzielona na 13 dobrze rozplanowanych rozdziałów. W przytaczanych publikacjach znajdują się liczne tabele i wykresy ilustrujące uzyskane wyniki.

Jedyna uwaga – w pracy brakuje spisu zastosowanych skrótów. Mimo, że Doktorantka przy użyciu po raz pierwszy danego skrótu rozwija jego nazwę, to taki spis ułatwiłby czytanie rozprawy oraz poprawił jej przejrzystość.

Podsumowanie

W związku z faktem, że wyniki badań przeprowadzonych przez Doktorantkę zostały już opublikowane w recenzowanych prestiżowych czasopismach naukowych i zostały już poddane wnikliwej ocenie recenzentów omawianych czasopism, moja rola jest niejako ograniczona. Podniesione przeze mnie uwagi nie wpływają na ocenę merytoryczną dysertacji.

Podsumowując całość pracy wykonanej przez lek. Annę Kędziorę nie stwierdzam błędów merytorycznych, temat rozprawy jest ważny i ma znaczenie praktyczne.

Wobec powyższego mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki medyczne UJ Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum wniosek o dopuszczenie lek. Anny Kędziory do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

1893914
Dr hab. n. med
Małgorzata Sobieszczańska-Małek
specjalista chorób wewnętrznych
transplantologii klinicznej
kardiolog

M. Sobieszczańska-Małek