

Prof. dr hab.n.med. Piotr Knapik
Klinika Kardioanestezji i Intensywnej Terapii
Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
41-800 Zabrze, ul. M.Curie-Skłodowskiej 9

Zabrze, 23.01.2023 r.

O C E N A

pracy doktorskiej **lek. Anety Szofer-Sendrowskiej** pt. „Czynniki ryzyka wystąpienia nowego napadu migotania przedsionków u pacjentów dorosłych poddanych operacji kardiochirurgicznej w krążeniu pozaustrojowym”.

Pooperacyjne migotanie przedsionków jest jednym z najczęstszych powikłań występujących w okresie pooperacyjnym po operacjach kardiochirurgicznych wykonywanych z użyciem krążenia pozaustrojowego. Powikłanie to jest często lekceważone, tymczasem udowodniono że konsekwencje jego wystąpienia są bardzo poważne. Wystąpienie tej arytmii wiąże się nie tylko z przedłużonym pobytem chorego w obszarze wzmożonego nadzoru i istotnie przedłużoną hospitalizacją, ale ma również bezpośredni wpływ na wystąpienie innych powikłań pooperacyjnych i zwiększenie śmiertelności szpitalnej. Celem analizowanej pracy była identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia tego powikłania. Z tego względu temat badawczy podjęty przez lek. Anetę Szofer-Sendrowską uważam za bardzo istotny klinicznie, interesujący i aktualny.

Oceniana praca została wydana w formie monografii i zawiera 96 stron tekstu wraz z dokumentacją, obejmującą 10 rycin i 17 tabel. Bibliografia zawiera 99 pozycji. Prace zostały prawidłowo zacytowane w tekście, a piśmiennictwo obejmuje w zdecydowanej większości prace opublikowane w renomowanych czasopismach zagranicznych w ostatnich latach (po 2010 roku). Rozprawa doktorska posiada typowy układ redakcyjny. Elementy graficzne zostały umieszczone w tekście wyników, co sprawia, że analiza tekstu w oparciu o tabele i ryciny jest znacznie ułatwiona. Pewnym zaskoczeniem jest jednak cytowanie prac

w tekście w kolejności alfabetycznej. Z takim sposobem cytowania prac nie zetknąłem się od lat, ponieważ prace są dziś na ogół cytowane według kolejności pojawiania się w tekście.

We wstępie pracy Autorka przedstawia obszernie problematykę migotania przedsionków, analizując w kolejnych podrozdziałach: jego definicję, historię badań nad tą arytmia, jej klasyfikację, epidemiologię, etiologię, czynniki ryzyka i patogenezę, a także genetyczne i kliniczne czynniki ryzyka wystąpienia tej arytmii. Obszerny wstęp kończy podrozdział poświęcony pooperacyjnemu migotaniu przedsionków, który stanowi właściwy wstęp do dalszych rozdziałów pracy. Wstęp pracy jest więc niezwykle (a nawet nadmiernie) obszerny i szczegółowy i zawiera bardzo wiele informacji, z których tylko niektóre okazują się później przydatne podczas analizy wyników. Byłoby wskazane, gdyby można było tę bardzo wartościową, dobrze napisaną i zarazem dydaktyczną część pracy udostępnić w przyszłości szerokiej rzeszy czytelników w formie np. pracy pogładowej (lub nawet dwóch odrębnych prac tego rodzaju). Dostrzega się bardzo dobrą znajomość zagadnienia przez Autorkę, a także znakomitą orientację w aktualnym piśmiennictwie, które zostało tu bogato wykorzystane.

Cel pracy został jasno sformułowany i precyzyjnie określony. Analiza znajdujących się na samym końcu tekstu wniosków pracy potwierdza, że cel ten został osiągnięty.

Metodyka pracy została przedstawiona w rozdziale 3. Lektura tej części tekstu wskazuje, że badanie miało charakter prospektywny i stanowiło *de facto* subanalizę danych pochodzących z większego badania o akronimie INFLACOR. Wyniki tego badania zostały opublikowane w 2018 roku w czasopiśmie *Acta Biochimica Polonica* w artykule zatytułowanym „*Clinical, biochemical and genetic risk factors for 30-day and 5-year mortality in 518 adult patients subjected to cardiopulmonary bypass during cardiac surgery – the INFLACOR study*”, którego pierwszym autorem jest Promotor pracy (Doktorantka nie wchodzi w skład autorów tej pracy). Nie ulega wątpliwości, że Doktorantka powinna była zacytować te pracę w swojej monografii, ponieważ z tego źródła pochodzi jej materiał badawczy.

Badania zostało przeprowadzone prospektywnie. Uzyskano w tym celu zgodę Komisji Bioetycznej, a pacjenci wyrazili świadomą zgodę na przeprowadzenie u nich badań. Rozsądnie zaplanowano wykluczenia z grupy badanej, nie analizując pacjentów z przedoperacyjnym utrwalonym migotaniem przedsionków, oraz z rozpoznaniem napadowego migotania przedsionków. W analizowanej grupie pozostali więc tylko pacjenci, u których wystąpił nowy napad migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym.

Niestety, jeżeli chodzi o metodykę pracy, w tym miejscu kończą się uwagi pozytywne. Metodyka zawiera wiele błędów, które wymagają koniecznie poprawy przed skierowaniem pracy do przyszłej publikacji w postaci pracy oryginalnej. Wątpliwości Recenzenta budzi też koncepcja analizowania pacjentów operowanych ponad 11 lat temu (w latach 2009-2011), tym bardziej że wyniki te zestawiane są później z wynikami prac innych Autorów publikujących swoje dane w ostatnich kilku latach. Ma to istotne znaczenie, ponieważ analiza raportów pochodzących z Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych wskazuje wyraźnie jak szybko zmienia się w Polsce charakterystyka operowanej populacji. W rozdziale poświęconym omówieniu wyników pracy nie znaleziono jednak żadnego komentarza do tego faktu.

Kolejne zastrzeżenie dotyczy rozmiarów badanej populacji (zaledwie 364 chorych, wśród których ostatecznie znalazło się tylko 115 chorych z pooperacyjnym migotaniem przedsionków), co wobec jej heterogenności (analizowano łącznie wszystkie rodzaje operacji kardiochirurgicznych) powoduje iż siła statystyczna uzyskanych wyników jest stosunkowo niska. Może to być mniej istotne dla analizy jednoczynnikowej, jednak wielkość badanej populacji jest na pewno zbyt niska na potrzeby analizy wieloczynnikowej. W tej sytuacji trudno się dziwić, iż – pomimo sporej liczby analizowanych zmiennych – udało się zidentyfikować tylko dwa niezależne czynniki ryzyka wystąpienia nowego napadu migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym.

Metodyka została przedstawiona bardzo lakonicznie i brakuje w niej wielu ważnych elementów. Nie omówiono np. zastosowanego sposobu znieczulenia i techniki przeprowadzenia zabiegu operacyjnego w krążeniu pozaustrojowym, stąd nie wiadomo na ile różniła się ona od aktualnie obowiązujących standardów w tej dziedzinie. Znacznie ważniejsze jest jednak to, że nie wiadomo według jakich kryteriów dokonano wyboru zmiennych które określono jako „kandydujące”, obejmujących zmienne przed-, śród- i pooperacyjne. Wygląda na to, że wyboru tego dokonano w sposób arbitralny, ponieważ w tekście dyskusji nie znaleziono żadnych informacji czy komentarzy na ten temat. Oznacza to, że nie ma żadnej pewności czy nie pominięto czynników istotnych dla prowadzonej analizy.

Uwagę zwraca też fakt, iż technika wykonywania badań genetycznych nie została w ogóle opisana, tymczasem metodyka pracy powinna zawierać wszelkie informacje umożliwiające innemu potencjalnemu badaczowi pełne powtórzenie tego badania (bez konieczności kontaktowania się z Autorami pracy). Należy pamiętać, że wiedza na temat

techniki wykonywania i interpretacji badań genetycznych nie jest ogólnie dostępna i stanowi raczej wiedzę ekspercką, a na pewno nie jest ona znana większości potencjalnych odbiorców tej pracy. Nie można więc ograniczyć się tu tylko do podania podstawowych informacji (producent, aparatura, etc.), ale również konieczny tu byłby komentarz z wyjaśnieniem potencjalnym Czytelnikom wielu podstawowych zagadnień.

W metodyce pracy powinny się również znaleźć definicje na podstawie których przypisywano chorym obecność lub brak poszczególnych zmiennych. Dotyczy to w szczególności powikłań pooperacyjnych.

W konkluzji, metodyka pracy wymaga gruntownej poprawy i uzupełnienia tekstu o wiele istotnych zagadnień. Jest to niezbędne przed skierowaniem tego materiału do publikacji.

Wyniki pracy zostały przedstawione w odrębnym rozdziale pracy. Otwiera je diagram CONSORT, wskazujący w jaki sposób dokonano wykluczeń w badaniach. W dalszej części przedstawiono tabelarycznie wyniki analizy jednoczynnikowej, analizując kolejno zmienne które podzielono na:

- czynniki przedoperacyjne, a w tym: parametry demograficzne (wiek, płeć i BMI), wybrane badania laboratoryjne (kreatynina, GFR i WBC), choroby współistniejące, leki przyjmowane przed operacją, oraz wybrane parametry pochodzące z badania ultrasonograficznego serca,
- czynniki śródoperacyjne, a w tym: rodzaj zabiegu, czas operacji, czas krążenia pozaustrojowego i zaklepowania aorty, oraz przetoczenia wybranych preparatów krwiopochodnych,
- czynniki pooperacyjne, obejmujące wybrane parametry laboratoryjne,
- wybrane czynniki genetyczne.

W następnej kolejności przeanalizowano wpływ pooperacyjnego migotania przedsionków na wystąpienie wybranych powikłań i śmiertelność szpitalną.

Przeanalizowano również wszystkie zależności krzyżowe pomiędzy 12 zmiennymi które okazały się istotne w analizach jednoczynnikowych.

Na koniec przeprowadzono logistyczną regresję wielowariantową ryzyka wystąpienia pooperacyjnego migotania przedsionków, identyfikując wiek i parametr o nazwie PITX2 (*paired-like homeodomain protein 2*) jako niezależne czynniki ryzyka.

Obliczenia zostały przeprowadzone w sposób prawidłowy, jednak do sposobu przedstawienia wyników w tabelach mam wiele uwag krytycznych. Zauważone błędy powtarzają się w kolejnych tabelach, zatem część z nich omówię na przykładzie tabeli 6 (zamieszczonej na stronie 47). W tabeli tej przedstawiono porównanie podstawowych parametrów demograficznych (płeć, wiek, BMI). Porównanie rozkładu płci w badanych grupach zostało przedstawione w taki sposób, iż podano liczebności i odsetki osobno dla kobiet i dla mężczyzn. Taki sposób przedstawienia wyników jest problematyczny, ponieważ generuje tylko niepotrzebne informacje - wiadomo że suma odsetków mężczyzn i kobiet wyniesie zawsze 100%. Zamiast takiego rozwiązania, wybiera się zwykle jedną z płci (na ogół tę rzadziej reprezentowaną, czyli w tym konkretnym przypadku kobiety) i dokonując porównania przedstawia się liczebność i odsetek tylko jednej z płci. Taki sposób przedstawienia danych jest znacznie bardziej przyjazny i zrozumiały w odbiorze. Niewłaściwa jest również koncepcja połączenia w jednej kolumnie porównania średniej wieku dla całej grupy, a następnie przeprowadzenie porównania osobno dla kobiet i dla mężczyzn. Po pierwsze, ma to niewielki sens w sytuacji, gdy różnice w odsetku mężczyzn i kobiet nie są istotne statystycznie. Po drugie, wszystkie wartości w kolumnie odnoszone są przecież do wartości „n” w nagłówku kolumny (w tym przypadku $n=115$ lub $n=249$), a liczebności samych kobiet czy samych mężczyzn nie można przecież w żadnym przypadku odnieść do tych wartości (ponieważ definiują one liczebność wszystkich pacjentów, niezależnie od płci). To samo dotyczy znajdującego się poniżej porównania wartości BMI.

W sytuacji, w której dane zostały już przedstawione w tabelach, zupełnie niepotrzebne staje się też powtórzenie wyników w tekście pod tabelą, a już całkowicie zbędne jest przedstawienie wyników w formie graficznej, co uczyniono np. w odniesieniu do wieku na rycinie 3 (ale też w kilku innych sytuacjach). Podczas prezentacji wyników badań naukowych powinna obowiązywać maksymalna prostota i oszczędność, należy też unikać wszelkich zbędnych powtórzeń utrudniających Czytelnikowi zrozumienie tekstu.

W tekście pod tabelą 7, Doktorantka zwraca uwagę, że zakres IQR był niższy w grupie z NOAF i pisze „może to mieć związek z wiekiem, gdyż w regresji liniowej zależność eGFR od wieku była bardzo wyraźna ($F=20,7$; $p=0,000007$)”. Treść tego akapitu zawiera kilka różnych rodzajów błędów. Po pierwsze, sekcja wyników powinna zawierać wyłącznie wyniki, a w zdaniu tym pojawiają się elementy spekulacji, które powinny zostać przeniesione do dyskusji (czyli omówienia wyników). Po drugie, nie wiadomo skąd wzięła się nagle w wynikach regresja liniowa, ponieważ jej wykonanie nie zostało w ogóle zaplanowane

(zapowiedziane) w metodyce pracy. Po trzecie, nie wiadomo co oznacza współczynnik F którego wartość wynosi 20,7, ponieważ w regresji liniowej wykorzystywany jest współczynnik korelacji r , którego wartości z definicji mieści się w przedziale pomiędzy 0 a 1 (np. 0,3; 0,5; 0,7, itp.). Po czwarte wreszcie, nie ma potrzeby przedstawiania wartości współczynnika p z dokładnością do 6 miejsc po przecinku. W takich sytuacjach sięga się raczej po formułę, w której przyjmuje się że tak niski współczynnik p określa się jako $p < 0,001$. Jest to standardowe rozwiązanie, które również stosuje się po to aby ułatwić przyswojenie i zrozumienie tego tekstu przez potencjalnego Czytelnika.

W innych fragmentach tekstu ujawniają się również elementy, które sprawiają że wyniki są przedstawione w sposób mało przyjazny, tak jakby Doktorantce niespecjalnie zależało na tym aby tekst ten stał się łatwo zrozumiały dla potencjalnego odbiorcy. Koronnym przykładem jest tu tabela 8, w której przedstawiono zależność pomiędzy chorobami współistniejącymi a pooperacyjnym NOAF. W kolumnie „choroby współistniejące” Doktorantka wymienia w tabeli takie schorzenia jak „PCHN”, „CAS”, „ACS”, „NT” czy „DM”, a wyjaśnienie tych tajemniczych skrótów zniecierpliwiony Czytelnik może znaleźć dopiero w obszernej legendzie pod tabelą. Wydaje się, że wszystkie te nazwy w pełnym tekście mogły zostać bez większego problemu umieszczone wprost w kolumnie, po minimalnym zwężeniu szerokości kolumn przeznaczonych na przedstawienie właściwych wyników (tj. liczebności i odsetków). Podobna sytuacja dotyczy tabeli 11, w której wykonane procedury kardiochirurgiczne podzielono na zupełnie niezrozumiałe (bez głębszej lektury tekstu poniżej) kategorie „O”, „V”, „VO”, „A”, „V2” i „V2O”, zamiast po prostu wpisać tam o jakie grupy zabiegów kardiochirurgicznych chodzi. Należy podkreślić, że w tym konkretnym przypadku mamy do czynienia z sytuacją, w której nie popełniono błędu w konstrukcji tabeli, tylko po prostu kompletnie nie pomyślano o komforcie w odbiorze tego tekstu przez potencjalnego Czytelnika.

W wynikach pracy pojawiają się również błędne, nie odpowiadające stanowi faktycznemu opisy tabel. Przykładowo, tabelę 10 opisano jako tabelę przedstawiającą „zależności między frakcją wyrzutową lewej komory i wielkością lewego przedsionka”. W rzeczywistości natomiast tabela ta przedstawia porównanie wybranych parametrów ultrasonograficznych u pacjentów u których wystąpiło lub nie wystąpiło pooperacyjnie migotanie przedsionków – a w stosunku do podanej przez Doktorantkę definicji treści tabeli jest to zasadnicza różnica. Cały tekst wyników pracy zawiera liczne tego rodzaju błędy, których omówienie przekracza ramy niniejszej recenzji. Błędy te wymagają bezwzględnie

korekty przed skierowaniem tego materiału do publikacji (choć ostatecznie uzyskane wyniki są wiarygodne i wynikają z prawidłowo przeprowadzonych porównań).

Zdaniem opiniującego, zupełnie zbędna i bardzo trudna (a właściwie niemożliwa) do interpretacji jest też tabela 16, zawierająca analizę wszystkich zależności krzyżowych pomiędzy wszystkimi 12 zmiennymi, które ukazały się istotne w analizie jednoczynnikowej. Podobna uwaga dotyczy również danych przedstawionych na rycinie 8.

Oprócz analizy jednoczynnikowej, najważniejszą częścią wyników pracy jest logistyczna regresja wielowariantowa ryzyka NOAF, przedstawiona w rozdziale 4.7. Ten wynik stał się punktem wyjścia do wyprowadzenia wniosku 1 w pracy.

Dyskusja – w porównaniu z rozmiarami rozdziału poświęconego wynikom pracy – jest stosunkowo krótka i zwarta. Mnogość i różnorodność uzyskanych wyników wyraźnie nie odpowiada tu rozmiarom tekstu dyskusji, co oznacza że znaczna część przedstawionych wyników nie została skonfrontowana z informacjami pochodzącymi z prac innych autorów. Poszczególne rozdziały zostały prawidłowo zaplanowane (z osobnym omówieniem zmiennych przedoperacyjnych, śródoperacyjnych i pooperacyjnych i ich związku z pooperacyjnym migotaniem przedsionków). Recenzującemu trudno się jedynie podjąć oceny podrozdziału 5.4 (dotyczącego czynników genetycznych), z uwagi na brak odpowiedniej wiedzy eksperckiej.

Deklarowane przez Doktorantkę ograniczenia pracy wydają się niepełne. Istotnym ograniczeniem pracy jest chociażby odległy czas wykonania badań (badanie zostało zakończone 11 lat temu), heterogenność grupy badanej, oraz stosunkowo niewielka populacja na której przeprowadzono obliczenia.

Wnioski pracy wydają się uprawnione i wynikają bezpośrednio z uzyskanych wyników. We wniosku 3 niefortunne wydaje się jednak określenie „skorelowane”. Zamiast tego można byłoby raczej określić, że NOAF występuje istotnie częściej u chorych z ostrą pooperacyjną niewydolnością oddechową, ostrą niewydolnością nerek oraz majaczeniem.

Całość pracy – pomimo przedstawionych w tekście licznych uwag krytycznych - oceniam pozytywnie. Należy pamiętać, że podstawowym celem przewodu doktorskiego jest opanowanie przez kandydata warsztatu naukowego. Doktorant w trakcie prac nad swoją rozprawą uczy się zupełnie nowych umiejętności, w tym naukowego podejścia do niejasno skonstruowanych i zdefiniowanych problemów, a także sposobu klarownego przedstawienia faktów. Lektura tekstu pozwala na stwierdzenie, iż przygotowanie rozprawy doktorskiej

musiało wiązać się z wykonaniem przez Doktorantkę ogromu pracy, a więc wyżej wymienione cele przewodu doktorskiego zostały na pewno osiągnięte. Rozprawa doktorska w obecnej formie zawiera wiele elementów, które trzeba gruntownie poprawić przed skierowaniem tego materiału do publikacji w recenzowanym czasopiśmie. W pracy nie zauważam jednak błędów o charakterze zasadniczym (które mogłyby wskazywać na to że badanie zostało źle zaplanowane, lub też zastosowano nieprawidłową technikę analizy). Taka sytuacja musiałaby skutkować negatywną recenzją (niezależnie od włożonego ogromu pracy), jednak nie dotyczy to recenzowanej dysertacji.

W związku z powyższym pragnę oświadczyć, że recenzowana praca doktorska spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w rozumieniu art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021 r. poz 478 ze zm.) i wnioskuję, do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Anety Szofer-Sendrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego


KIEROWNIK
Oddziału Klinicznego Kardioanestezji
i Intensywnej Terapii
Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Piotr Knapik