



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Aleksandra Czapla-Iskrzycka

**Ocena androgenemii u pacjentów z rozpoznaną sepsą: czy hormony mogą być
czynnikiem prognostycznym używanym w codziennej praktyce?**

wykonanej

Pod kierunkiem naukowym Promotora:

prof. dr hab. n. med. Renata Świątkowska-Stodulska

w

Katedrze i Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny

Podstawę formalną recenzji stanowi pismo Przewodniczącej Rady Nauk Medycznych GUM z dnia 14.02.2025r.

Sepsa jest bardzo złożoną i skomplikowaną jednostką chorobową i wiąże się z wysoką śmiertelnością. Udział czynników hormonalnych, w tym aktywacja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej jest istotną składową odpowiedzi organizmu na przebiegającą infekcję, chociaż koncepcji dotyczących korelacji między sepsą a zaburzeniami hormonalnymi jest wiele i są często niespójne. Większość publikacji dotyczy oceny stężeń kortyzolu u pacjentów septycznych, natomiast dane dotyczące androgenów są ograniczone i w większości przypadków niejednoznaczne. Badania takie mogą posłużyć celem udoskonalenia diagnostyki i terapii pacjentów, a jednocześnie mogłyby stanowić wstęp do

przyszłych badań klinicznych sprawdzających np. substytucję wybranych hormonów w tej chorobie.

W świetle tych wstępnych rozważań, należy podkreślić celowość i trafność wyboru tematyki przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Aleksandrę Czapla-Iskrzycką prowadzonej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Renaty Stodulskiej-Świątkiewicz. Badania wykonane w ramach pracy doktorskiej były finansowane w ramach wsparcia Młody Badacz Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2021-2023. Badanie zostało przeprowadzone za zgodą Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

Autorka w swojej dysertacji uwagę skoncentrowała na ocenie wykorzystania androgenów jako czynników prognostycznych u pacjentów z sepsą. Warto zaznaczyć, iż niewiele jest prac o tej tematyce. W dostępnej literaturze nie oceniano dotychczas stężeń androstendionu w sepsie pod kątem śmiertelności.

Należy podkreślić, iż Doktorantka zmierzyła się z trudnym i skomplikowanym oraz dotychczas rzadko dyskutowanym i omawianym w dostępnej literaturze tematem, zwłaszcza krajowej. Mając na uwadze powyższe dane uważam, iż przedstawiona do recenzji praca ma wysoką wartość merytoryczną i praktyczną.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska liczy 94 strony, 21 tabel i 10 wykresów. Charakteryzuje się klasycznym układem obejmującym następujące rozdziały – wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, cel pracy, metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo oraz spis tabel i rycin i wykaz stosowanych skrótów. Wszystkie części stanowią logicznie powiązaną całość i odpowiadają strukturze tego typu pracom.

Autorka we wstępie przedstawia tematykę pracy, a rozmiary i drobiazgowość zawartych treści mogłyby służyć jako niezależna praca pogładowa na temat problematyki sepsy i zaburzeń hormonalnych jej towarzyszących oraz potencjalnego udziału androgenów w mechanizmach rozwoju sepsy. Tak szczegółowo i przejrzysto przedstawiona tematyka pozwala na lepsze zrozumienie skali problemu i może stanowić dane źródłowe z tego zakresu.

Głównym celem pracy była ocena wykorzystania wybranych androgenów jako czynników prognostycznych u pacjentów z sepsą. Niemniej ważne zwłaszcza z klinicznego punktu widzenia są cele szczegółowe zakładające ocenę zmian poszczególnych stężeń hormonów (testosteronu, androstendionu, DHEA, DHEAS, kortyzolu) w trakcie trwania choroby, w zależności od ciężkości choroby oraz względem 28- dniowej śmiertelności i porównanie wyników względem grupy kontrolnej.

Założenia i cel pracy są bardzo interesujące, zwłaszcza z praktycznego punktu widzenia, zrozumiałe oraz przejrzyste i prawidłowo sformułowane. Co więcej zadania, które postawiła sobie Autorka mają ogromne znaczenie dla praktyki klinicznej.

Rozdział opisujący materiały i metodykę badań napisany jest jasno i przejrzysto, przedstawiając dobrze zaprojektowany schemat badania obejmujący prospektywną obserwację chorych z sepsą. Autorka przedstawia precyzyjnie charakterystykę grupy badanej z jasno określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia do badania, chociaż grupa nie jest

liczna i obciążona wielochorobowością, co może wpływać na oznaczenia hormonalne i utrudniać jednoznaczną analizę. Szczegółowy opis ważny jest ze względu na wykorzystane różne metody i narzędzia badawcze. Autorka w swojej pracy analizuje zarówno ogólnodostępne badania laboratoryjno-biochemiczne, hormonalne, obrazowe, patomorfologiczne jak i kwestionariusze ankiety z zakresu jakości życia i skale oceny stanu chorego. Należy podkreślić, iż niektóre z markerów nie były dotychczas oceniane w i po raz pierwszy zostały w tej pracy wykorzystane w tym celu. Mimo wszystko, mając na uwadze wagę problemu, różnorodność grupy badanej, dane i obserwacje zebrane podczas eksperymentu pozwalają na wyciągnięcie wniosków w rozumieniu istotności statystycznej.

Przeprowadzona analiza statystyczna wraz z zastosowanymi obliczeniami statystycznymi nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki swojej pracy Doktorantka prezentuje bardzo szczegółowo: opisowo oraz w 15 tabelach i 7 wykresach, co wzbogaca i lepiej pozwala docenić wyniki. Interpretację ułatwia przedstawienie danych na wykresach, które są bardzo liczne i dobrze odzwierciedlają uzyskane dane. Na podkreślenie zasługuje również liczebność uzyskanych wyników oraz przejrzystość a także syntetyczne ich przedstawienie, co ułatwia czytelnikowi ostateczną merytoryczną ocenę tak licznych dokonań i świadczy o dużym nakładzie pracy opisowej i interpretacyjnej Autorki.

Doktorantka omawiając wyniki swoich badań w dyskusji porównuje je z wynikami i obserwacjami innych autorów zwłaszcza, co pragnę podkreślić, iż publikacji o tej tematyce jest niewiele, zwłaszcza krajowej. Dyskusja poprowadzona jest w sposób drobiazgowy i inspirujący, co potwierdza dojrzałość naukową Autorki.

W podsumowaniu, na podstawie poprawnie przygotowanych analiz Autorka przedstawiła sześć prostych, twardych wniosków, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki i potwierdzają celowość przeprowadzonych badań.

W mojej opinii najważniejszy wniosek tej pracy brzmi, iż DHEA oraz kortyzol mogą być używane jako czynniki prognostyczne w sepsie, ale określenie populacyjnych punktów odcięcia tych parametrów wymaga badania na większej liczbie uczestników. Dane te mogą być wykorzystywane w rutynowej praktyce klinicznej, jako biomarkery monitorowania i skuteczności terapii. Drugim bardzo istotnym spostrzeżeniem naukowym jest stwierdzenie, iż obecność wysokiego stężenia DHEA, androstendionu i kortyzolu w pierwszej dobie pobytu wiąże się z 28-dniową śmiertelnością chorych oraz cięższym przebiegiem sepsy opisywanym w skalach SOFA i APACHE, co może wynikać z bardziej zaawansowanych zmian w organizmie i intensywniejszej odpowiedzi na zachorowanie. To bardzo ważne spostrzeżenie naukowe ma ogromne znaczenie w aspekcie praktycznym, a mianowicie może wpływać na wybór postępowania terapeutycznego oraz poprawiać rokowanie w tej grupie pacjentów.

Zalety przeprowadzonego przez Doktorantkę badania prospektywnego na bardzo wymagającej grupie badanej umożliwiło wyselekcjonowanie prostych i użytecznych klinicznych czynników prognostycznych w sepsie. Zgadza się z wątpliwościami Autorki, iż stosunkowo mała liczba pacjentów oraz ciężkość przebiegu choroby wpływa na śmiertelność i uzyskane wyniki badań.

Pracę kończy spis dobrze wyselekcjonowanej literatury, w liczbie 201 artykułów, która została wybrana przez Doktorantkę adekwatnie do omawianej tematyki, obejmując najnowsze pozycje dotyczące omawianych zagadnień.

Wszystkie części stanowią logicznie powiązaną całość, opisując problematykę zmian hormonalnych w korelacji ze stanem klinicznym w sepsie.

Podsumowując, Doktorantka w swojej pracy w sposób niezwykle precyzyjny prezentuje nam dane dotyczące udziału czynników hormonalnych w sepsie i ich wykorzystanie jako nowych markerów prognostycznych, jak również możliwości wykorzystania tej wiedzy w praktyce klinicznej.

Przedstawiona do recenzji praca jest twórczo nakreślona, a umiejętność poruszanych zagadnień i swoboda w operowaniu tematem świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianych problemów z pogranicza endokrynologii i intensywnej terapii oraz prawidłowym wykorzystaniu źródeł literaturowych.

Bez wątpienia mocną stroną prezentowanych badań była udana próba korelacji danych klinicznych z oznaczeniami hormonalnymi i przedstawienie ich w aspekcie markerów prognostycznych i rokowniczych. Brak w dotychczasowej literaturze krajowej takich badań, oceniających stężenia androgenów w sepsie i korelacji ich ze stanem klinicznym pacjentów i ich śmiertelnością.

Wartym podkreślenia jest niewątpliwie aspekt praktyczny i kliniczny pracy oraz próba stworzenia schematu rekomendacji, jak oceniać rokowanie u pacjentów z sepsą. W mojej opinii wykonana przez Doktorantkę praca doktorska ma jeszcze jedną wartą uwagi cechę, a mianowicie łączy pracę badawczą z pracą kliniczną.

Chciałabym również podkreślić bardzo krytyczne podejście Doktorantki do wyników badań i ich interpretacji. Autorka omawiając wyniki swoich badań analizuje tzw. słabe strony pracy, ale równie krytycznie analizuje inne doświadczenia i osiągnięcia z tego zakresu co potwierdza jej rzetelność i dojrzałość naukową

Jak słusznie zauważa Doktorantka pewnym ograniczeniem badania była mała liczebność grupy oraz „referencyjność ośrodka” do którego trafiali, co świadczy o wysokim stopniu zaawansowania sepsy. Z drugiej strony wyższa referencyjność ośrodka koreluje dodatnio z lepszym rokowaniem i przeżywalnością. Zgadzam się z tymi uwagami. W mojej opinii pewnym ograniczeniem był również fakt, iż chorzy byli leczeni w różnych oddziałach internistycznych i OIT, co również może mieć wpływ na wyniki oznaczeń, rokowanie i śmiertelność (liczne zmienne).

Doktorantka słusznie twierdzi, że konieczne są dalsze badania, na szerszej grupie pacjentów, mające na celu lepsze zrozumienie i poznanie interakcji. Dlatego, warto rozważyć i podkreślić potrzebę wysokiej personalizacji terapii, co możliwe jest w ręku doświadczonych specjalistów w ośrodkach referencyjnych.

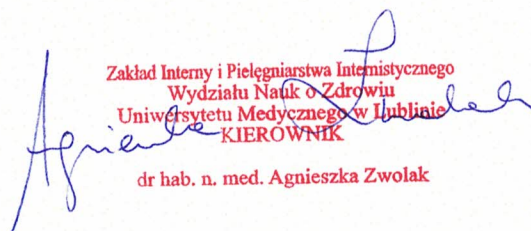
Z obowiązku recenzenta zastanawiam się tylko nad zachęceniem Doktorantki do kontynuacji swoich badań, zebrania większej grupy badanej dla potrzeb naukowych i praktyki klinicznej. Wyniki badań takiej długoletniej obserwacji mogłoby dostarczyć danych przemawiających za optymalnym postępowaniem prognostyczno- terapeutycznym w tej grupie chorych.

Inne drobne uwagi dotyczą tylko nielicznych błędów stylistycznych (np., poprawnie liczba, a nie ilość osób), które w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy. Recenzent nie znalazł powodu do uwag krytycznych, a przedstawione powyżej zapytania mają jedynie charakter dyskusyjny i nie wpływają w żaden sposób na bardzo wysoką ocenę pracy.

Podsumowując, lek. Aleksandra Czapla- Iskrzycka w swojej pracy doktorskiej podjęła się analizy bardzo interesującego oraz niezwykle ważnego klinicznie problemu, w pełni zrealizowała postawione wstępnie cele, zastosowała odpowiednie metody badawcze, poprawnie przeanalizowała uzyskane wyniki i sformułowała adekwatne do celów wnioski. Wyniki i obserwacje Doktorantki stanowią użyteczne narzędzie diagnostyczno-prognostyczne, które w przyszłości będzie mogło być wykorzystywane w celu optymalnej kwalifikacji. Wyniki tych badań mogą stanowić podstawę do stworzenia rekomendacji/zaleceń dotyczących wykorzystania optymalnych metod prognostycznych i monitorujących przebieg sepsy.

W mojej opinii przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Aleksandry Czapla-Iskrzyckiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023r. poz. 742)” Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Aleksandry Czapla-Iskrzyckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych badań, doniosłość zaprezentowanych wyników, możliwość ich praktycznego wykorzystania, z pełnym przekonaniem i nieukrywaną satysfakcją składam do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Aleksandry Czapla-Iskrzyckiej.


Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
KIEROWNIK
dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak

