



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Kierownik: dr hab. n. med. Waldemar Goździk prof. UMW

Wrocław 15.01.2023

Ocena rozprawy doktorskiej pt. „Czynniki ryzyka wystąpienia nowego napadu migotania przedsionków u pacjentów dorosłych poddanych operacji kardiochirurgicznej w krążeniu pozaustrojowym”

Lek. med. Anety Szofer-Sendrowskiej

Pooperacyjne migotanie przedsionków jest nadal jednym z najczęstszych powikłań występujących w okresie pooperacyjnym w chirurgii serca przeprowadzanej z użyciem krążenia pozaustrojowego.

Powikłanie to pomimo często przejściowego charakteru może mieć poważne konsekwencje i wiązać się z występowaniem szeregu komplikacji z wydłużeniem wczesnego okresu pooperacyjnego, hospitalizacji i niejednokrotnie wzrostem śmiertelności szpitalnej.

Przedstawiona do recenzji praca o charakterze monografii, włączając wykaz skrótów, piśmiennictwo oraz streszczenia w języku polskim i angielskim, liczy 96 stron maszynopisu i posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Celem pracy była identyfikacja czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu po raz pierwszy pooperacyjnego migotania przedsionków. Z tego względu temat badawczy podjęty przez lek. Anetę Szofer-Sendrowską uważam za nadal istotny klinicznie i aktualny.

Praca przedstawia, prospektywne badanie kliniczne, przeprowadzone u pacjentów dorosłych, poddanych pierwszorazowej operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego (CPB) w okresie od XI 2009 do IV 2011 w Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Analizę czynników ryzyka wystąpienia nowego napadu migotania przedsionków przeprowadzono na grupie 364 pacjentów badania o akronimie INFLACOR (Clinical and Genetic Predictors of Inflammation Related Complications After Heart Surgery), porównując grupę pacjentów, u których wystąpił pierwszy incydent migotania przysionków (NOAF) z grupą, w której NOAF nie wystąpiło. Przedstawioną pracę należy w związku z tym traktować, jako subanalizę danych zebranych w badaniu INFLACOR.

Badanie INFLACOR było badaniem realizowanym w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki i jego wyniki opublikowano w Acta Biochimica Polonica w 2018 roku 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 (Doktorantki nie wymieniono w składzie autorów tej pracy).

Wprowadzeniem do pracy jest obszerny wstęp, w którym Autorka przedstawiła definicje podział, etiologię, patogenezę i diagnostykę migotania przedsionków. Omówiła czynniki ryzyka w tym czynniki genetyczne, analiza, których była jednym z kluczowych elementów pracy. W dalszej części wprowadzenia omówiono problemy pooperacyjnego migotania przedsionków (POAF) u pacjentów kardiochirurgicznych i czynniki ryzyka jego wystąpienia.

W tej części brakuje mi szerszego omówienia zagadnień genetycznych, które są ważną częścią pracy, a wiedza na ten temat powinna zostać bardziej przybliżona czytelnikowi nieposiadającemu szerszej wiedzy w tym zakresie.

Wprowadzenie świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki, dużej wiedzy i swobodnym poruszaniu się w zagadnieniu będącym przedmiotem pracy doktorskiej.

Cele pracy zostały jasno zdefiniowane i była to identyfikacja czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu nowego napadu migotania przedsionków u pacjentów dorosłych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym wykonywanych w krążeniu pozaustrojowym (CPB), z uwzględnieniem zmiennych okołoperacyjnych w populacji INFLACOR oraz analizą wybranych współzależności między zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka.

Metodyka pracy została przedstawiona bardzo ogólnikowo. Praca o charakterze monografii musi zawierać wszystkie niezbędne elementy pozwalające czytelnikowi na uzyskanie kompleksowej informacji na temat konstrukcji badania, jego metodyki z uwzględnieniem postępowania okołoperacyjnego, w tym wypadku metody znieczulenia, prowadzenia krążenia pozaustrojowego, postępowania we wczesnym okresie pooperacyjnym, metodyki badań klinicznych i laboratoryjnych w tym genetycznych.

Niezbyt fortunate jest określenie „W poszukiwaniu zmiennych korelujących z NOAF analizie poddano zmienne kandydujące przed-, śród- i pooperacyjne”. W konsekwencji odnosi się wrażenie, że nie wiadomo na podstawie, jakich kryteriów ostatecznie dokonano wyboru tych zmiennych. Opis genotypowania i wyboru polimorfizmów pojedynczych nukleotydów oraz sekwencji mini- i mikrosatelitarnych do analizy jest bardzo ogólny. Brak jest również opisu metodycznego badań genetycznych i miejsca ich wykonania, podobne zastrzeżenia dotyczą oznaczeń cytokin, ICAM1 i E -selektyny.

Bardziej szczegółowe informacje na ten temat można znaleźć w pracy oryginalnej, której nie ma w wykazie piśmiennictwa do monografii.

Wystarczająco opisano grupę badaną oraz kryterium włączenia, którym było wystąpienie pierwszego incydentu migotania przedsionków.

W podsumowaniu, metodyka pracy wymaga gruntownego przerehabilitowania z uzupełnieniem o szereg istotnych informacji, niezbędnych przed skierowaniem pracy do publikacji.

Wyniki badań, przedstawione są w 17 tabelach i na 10 rycinach, które umieszczono bezpośrednio w tekście, przez co lektura tego rozdziału została znacznie ułatwiona.

Z 364 pacjentów poddanych analizie, pierwszorazowy napad migotania przedsionków (NOAF) w przebiegu pooperacyjnym odnotowano u 116 (31,6%) pacjentów.

Analizie pod kątem występowania zależności z pooperacyjnym POAF poddano szereg zmiennych uwzględniających czynniki przedoperacyjne, śródoperacyjne i przedoperacyjne oraz wybrane czynniki genetyczne. Przeanalizowano również zależności krzyżowe pomiędzy wszystkimi zmiennymi, które okazały się istotne w analizach jednoczynnikowych.

Dwie badane grupy różniły się istotnie w analizie danych przedoperacyjnych w zakresie wieku i BMI. Mediana wieku pacjentów z grupy NOAF (+) była istotnie wyższa, podobnie jak średni BMI. Spośród analizowanych chorób przewlekłych największe prawdopodobieństwo wystąpienia NOAF w okresie pooperacyjnym dotyczyło osób z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, gdzie wyliczone ryzyko wynosiło ok. 10.2%, ze wskazaniem na wyższe ryzyko u mężczyzn.

Z analizowanych leków przyjmowanych przed operacją przez pacjentów z NOAF istotności stwierdzono dla ASA, statyn i beta – blokerów. W analizie logistycznej regresji wielowariantowej ryzyka wystąpienia POAF zidentyfikowano wiek i PITX2, jako niezależne czynniki ryzyka.

Przedstawione w sekcji wyniki tabele i ryciny wymagają komentarza:

Prezentacja danych w tabelach jest niezbyt przejrzysta. W kilku z nich, niefortunnie zastosowano skróty, czasami dziwaczne, które pomimo ich rozwinięcia w legendzie pod tabelami bardzo utrudniają analizę przedstawionych wyników. Tak jest min. w tabelach nr 8 (choroby współistniejące) i tab. 11 (w opisie rodzaju zabiegu operacyjnego). Z kolei legenda w tabeli 14 przekierowuje czytelnika do danych literaturowych. Niepotrzebne jest dublowanie danych przedstawionych w tabelach rycinami, jak ma to miejsce w tabeli 6 i ryc. 3, tab.10 i ryc.5, tab. 11 i ryc. 6, są to powtórzenia, które utrudniają czytanie tekstu i które nie wnoszą nowych informacji mających znaczenie dla wyciągniętych wniosków.

W tabeli 7 zastosowano analizę regresji liniowej, której nie ma w opisie metod statystycznych, i zastosowano współczynnik F. Nie jest to ogólnie stosowana metoda oceny regresji liniowej, wykazywana zazwyczaj współczynnikiem korelacji r , mieszczącym się w zakresie 0 -1. Wartości p w tabelach wykazane są do czwartego miejsca po przecinku, przez co niepotrzebnie zmniejsza to ich czytelność. Natomiast w tekście wartości te wykazywane są nawet do szóstego miejsca po przecinku.

W opisach tabel nr.8,9,10 Autorka używa sformułowania „Zależności”, chociaż w rzeczywistości tabele te przedstawiają porównanie wybranych czynników ryzyka, stosowanych leków lub wybranych wskaźników echokardiograficznych u pacjentów, u których wystąpiło lub nie wystąpiło POAF.

Tabela nr. 16 zawierająca analizę zależności krzyżowych pomiędzy wszystkimi zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka NOAF jest niepotrzebna i zupełnie nieczytelna.

Istotne dla wyciągniętych wniosków zależności zmiennych wykazano w analizie logistycznej regresji wielowariantowej ryzyka NOAF, przedstawiono je w osobnym rozdziale i wyniki te są podstawą wyprowadzenia pierwszego wniosku pracy.

Wyniki badań genetycznych omówiono w podrozdziale 4.4. Interpretacja i ocena uzyskanych wyników wymagają wiedzy eksperckiej. Zastosowane w opisie skróty są trudne do zrozumienia dla przeciętnego czytelnika i odnosi się wrażenie, że ich przedstawienie wymagało pomocy genetyka.

Omówienie uzyskanych wyników zastało podzielone na podrozdziały, zgodnie tematycznie z głównymi zagadnieniami analizowanymi w pracy. Dyskusja świadczy o swobodnym poruszaniu się Autorki w zagadnieniu będącym przedmiotem pracy doktorskiej. Podobnie jak

we wstępnie część omawiająca zagadnienia genetyczne, powinna być bardziej rozbudowana, dzięki czemu problemy te mogłyby być bardziej przybliżone przeciętnemu czytelnikowi. Pewne wątpliwości może budzić porównanie wyników badania przeprowadzonego w latach 2009 - 2011 z wynikami cytowanych badań, które ukazały się w ostatnim czasie. Jest to szczególnie istotne wobec ciągle zmieniającego się profilu populacyjnego operowanych pacjentów.

Do badania ostatecznie udało się zakwalifikować 115 pacjentów z pierwszym epizodem POAF, co wobec bardzo dużej heterogeniczności badanej grupy powoduje, że uzyskane wyniki należy traktować z dużą ostrożnością.

Na podstawie uzyskanych wyników przedstawiono 3 wnioski, które w sposób uprawniony wynikają bezpośrednio z uzyskanych wyników. Wniosek trzeci należałoby przeredagować, ponieważ nie badano korelacji, a stwierdzono istotnie częściej występujące NOAF pooperacyjnie u pacjentów z wymienionymi we wniosku problemami klinicznymi.

Bibliografia zawiera 99 pozycji. Prace zostały prawidłowo zacytowane w tekście, a piśmiennictwo obejmuje w zdecydowanej większości prace opublikowane w ostatnich latach. Wątpliwości moje budzi cytowanie prac w tekście w kolejności alfabetycznej, być może spowodowane jest to wymogami redakcyjnymi obowiązującymi w GUM w odniesieniu do monografii. Jeżeli tak nie jest, to zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami cytowanie prac powinno odbywać się według kolejności pojawiania się ich w tekście.

Podczas lektury pracy nasuwają się pewne dodatkowe pytania i uwagi.

W piśmiennictwie do monografii nie uwzględniono badania INFLACOR.

Nie znalazłem również w całym tekście manuskryptu rozwinięcia skrótu dla badania INFLACOR.

Ponieważ materiał badawczy populacji INFLACOR był zbierany i analizowany przez zespół badawczy w składzie, którego Doktorantka nie była, niezależnie od tego, że Promotor był pierwszym autorem pracy oryginalnej, w metodyce badania powinno znaleźć się stwierdzenie, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na udostępnienie tych danych Autorce.

Na podstawie, jakich kryteriów rozpoznawano majaczenie, które jak wynika z wniosków pracy jest istotnym czynnikiem wystąpienia NOAF.

W podsumowaniu

Wcześniejsze uwagi, często dość istotne, nie umniejszają wartości naukowej i poznawczej przygotowanej pracy doktorskiej. Autorka wykazała w niej odpowiednie opanowanie warsztatu badawczego i włożyła w przygotowanie pracy bardzo dużo wysiłku, co w konsekwencji pozwoliło na osiągnięcie założonych celów naukowych przewodu doktorskiego.

Praca przed przesłaniem do publikacji wymaga jednak przeredagowania z uwzględnieniem bardzo wielu poprawek metodologicznych i graficznych.

W oparciu o powyższą opinię stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani lek. med. Anety Szofer-Cendrowskiej pt. „Czynniki ryzyka wystąpienia nowego napadu migotania przedsionków u pacjentów dorosłych poddanych operacji kardiochirurgicznej w krążeniu pozaustrojowym” spełnia warunki określone w art. 187 ust.1 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j.

Dz. U. Z 2021 r., poz. 478 ze zm.). Zwracam się w związku z tym do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Anety Szofer-Sendrowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA ANESTEZJOLOGII
I INTENSYWNEJ TERAPII
Wrocław
Waldemar Goździk
dr hab. n. med. Waldemar Goździk, prof. nadzw.