

Dr hab.n.med. Izabela Pałowska-Klimek

Warszawa, 31.08.2022

Kierownik

Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dziecięcej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ul. Żwirki i Wigury 63A

02-091 Warszawa

Email: [izabela.palowska-klimek@wum.edu.pl](mailto:izabela.palowska-klimek@wum.edu.pl)

### **OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**Lek. Piotra Kazimierczaka na temat:**

**„Analiza profilu hormonów tarczycy u noworodków z zespołem hipoplazji lewej komory serca poddanych operacji metodą Norwooda.”**

Recenzja zlecona pismem Rady Naukowej

Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Aktualnie nowoczesne metody leczenia operacyjnego i pooperacyjnego dzieci z wrodzonymi wadami serca zapewniają większości chorych doskonałe rokowanie: krótki czas pooperacyjnej wentylacji sztucznej, hospitalizacji, niską śmiertelność i chorobowość. Jednocześnie wyzwaniem ciągle pozostaje grupa dzieci z najcięższymi wadami serca zwłaszcza o typie serca jednokomorowego. Tutaj korekcja chirurgiczna ma charakter jedynie paliatywny a stopień trudności postępowania chirurgicznego wymaga dłuższego czasu krążenia pozaustrojowego, zaklepowania aorty czy zastosowania głębokiej hipotermii z czasowym zatrzymaniem krążenia. W tych przypadkach również znacznie bardziej nasiloną jest uogólniona reakcja zapalna decydująca o pooperacyjnej wydolności narządów, powikłaniach i śmiertelności. Na skutek aktywacji neutrofilii, nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu, uwolnienia cytokin TNF $\alpha$ , IL-8, IL-6 dochodzi do rozwoju zespołu niskiego rzutu serca, zwiększonej przepuszczalności śródbłonnków i zatrzymania płynów. Reakcji zapalnej towarzyszy dysregulacja hormonalna dotycząca przede wszystkim hormonów tarczycy i kory nadnerczy. Szczególne zainteresowanie budzi towarzyszący operacjom w krążeniu pozaustrojowym zespół niskiej trójiodotyroniny: zespół zaburzeń pozatarczycowych charakteryzujący się obniżeniem stężeń jednego lub obu hormonów tarczycy przy niskim lub prawidłowym stężeniu hormonu tyreotropowego. Hormony tarczycy mają bowiem szczególne znaczenie dla regulacji funkcji układu krążenia i poprawy rzutu serca: działają inotropowo i chronotropowo dodatnio wskutek oddziaływania na receptory  $\beta$ 1-adrenergiczne, zwiększają obciążenie wstępne, zmniejszają obciążenie następcze. Niedobór hormonów tarczycy może być jedną z przyczyn pooperacyjnego zespołu niskiego rzutu serca, dlatego okołooperacyjne zmiany w ich stężeniu budzą zainteresowanie badaczy i klinicystów. W szczególności nie ma konsensusu czy zaburzenia te mają charakter adaptacyjny, przejściowy czy też są patologią wymagającą suplementacji. W tym zakresie praca lek. Piotra Kazimierczaka wpisuje się w aktualne trendy badawcze.

Do oceny przedstawiono mi pracę w twardej oprawie, o wydruku jednostronnym, komputerowym. Rozprawa zawarta jest w 92 stronach, podzielona na 8 rozdziałów: Wprowadzenie, Cele pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie, Wnioski i Piśmiennictwo. Dodatkowo autor dołączył dwa Załączniki zawierające Formularz świadomej zgody i Informację dla rodziców, Wykaz rycin i tabel oraz 2 Streszczenia: w języku polskim i angielskim. Układ pracy jest właściwy dla prac naukowych.

We **Wprowadzeniu** doktorant w sposób przejrzysty i wyczerpujący opisał rolę hormonów tarczycy w organizmie, zwłaszcza w regulacji funkcji układu krążenia oraz istotę zespołu niskiej trójjodotyroniny. W kolejnych podrozdziałach omówił anatomię zespołu hipoplazji lewego serca, sposoby postępowania z noworodkiem z wadą oraz metodę leczenia chirurgicznego. W tym rozdziale na szczególną uwagę zasługują wykonane przez Autora ryciny przybliżające istotę korekcji wady metodą Norwooda.

W rozdziale 2 doktorant określił 3 **Cele** badania.

W rozdziale **Materiał i Metody** szczegółowo opisał grupę badaną, kryteria wykluczenia, wybrane parametry hormonalne i biochemiczne oraz protokół ich pozyskiwania, a także oraz wybrane parametry kliniczne. Opisał również zastosowane metody analizy statystycznej.

Badanie było realizowane w ramach projektu badawczego służącego rozwojowi młodych naukowców a projekt uzyskał pozytywną ocenę Komisji Bioetycznej przy ICZMP, pozyskiwanie materiału odbywało się za pisemną zgodą rodziców.

Do badania włączono 25 noworodków z zespołem hipoplazji lewego serca. Na uwagę zasługuje zebranie przez doktoranta ekskluzywnej, homogennej grupy pacjentów, która do tej pory nie była w tym zakresie zbadana. Dane demograficzne zostały przedstawione w tabeli.

Doktorant wybrał do oznaczania pełen profil hormonów tarczycy oraz 2 parametry biochemiczne: przedsiolkowy peptyd natriuretyczny - jako biochemiczny marker wydolności krążenia oraz IL-6 – marker zapalenia jednocześnie odpowiedzialny za zaburzenia obwodowej konwersji  $T_3$  do  $T_4$ . Z uwagi na ograniczenia metody laboratoryjnej oznaczenia NT-proBNP nie zostały wykorzystane do ostatecznej analizy.

Na pozytywną ocenę zasługuje protokół pozyskiwania materiału do badań. Dzięki wyznaczeniu aż 12 punktów czasowych doktorant uzyskał bardzo szczegółowy i unikalny profil zmian stężeń oznaczanych parametrów.

Nieco słabiej wypadł dobór parametrów klinicznych: doktorant zanalizował jedynie zamknięcie mostka jako wyznacznik poprawy stanu klinicznego oraz śmiertelność. Cennym uzupełnieniem analizy byłoby uwzględnienie chociażby wielkości stosowanego wsparcia inotropowego.

Uzyskane **Wyniki** zostały poddane analizie statystycznej, narzędzia analizy wybrano prawidłowo. Wyniki przedstawiono w postaci starannie przygotowanych wykresów. Za wartościowy i pionierski wynik badania recenzent uważa szczególnie wskazanie poziomu trójjodotyroniny, przy którym możliwe było zamknięcie mostka – a więc następowała stabilizacja hemodynamiczna pacjenta.

W **Dyskusji** autor krytycznie i ciekawie analizuje uzyskane wyniki na tle dotychczasowego piśmiennictwa. Godnym podkreślenia jest łatwość prowadzenia dyskusji i omówienia dotychczasowych wyników badań. Doktorant krytycznie odnosi się do postawionej tezy o przedoperacyjnych zaburzeniach hormonalnych. Wskazuje na ograniczenia badania związane ze stosunkowo nieliczną grupą chorych. W Dyskusji Doktorant wiele miejsca poświęca zasadności suplementacji hormonów tarczycy w okresie okołoperacyjnym. Powołuje się w tym zakresie także na wyniki swojego wcześniejszego badania eksperymentalnego. W opinii recenzenta jednak zawarte w Dyskusji jednoznaczne zalecenia dotyczące stosowania hormonów tarczycy nie

są uprawnione, gdyż nie wynikają z przeprowadzonego badania, dane literaturowe nie są jednoznaczne i nie ma w tym zakresie żadnych zaleceń.

Podobna uwaga dotyczy **Wniosków** z badania. Doktorant zrealizował postawione cele badania, dokonał dodatkowej, ciekawej obserwacji korelacji między poziomem trójiodotyroniny a stabilizacją hemodynamiczną określaną jako moment zamknięcia mostka. Wskazał potencjalny przedział czasowy, w którym suplementacja hormonami tarczycy mogłaby być zasadna jednak nie udowadnia sensu ani korzyści takiego postępowania, wobec czego w opinii recenzenta wniosek nr 3 jest zbyt kategoriycznie wyprowadzony. Może jednak stanowić hipotezę badawczą do kolejnych badań Doktoranta.

W rozdziale **Piśmiennictwo** Doktorant powołał się na 114 pozycji ułożonych w kolejności cytowania. Lista nie zawiera 2 publikacji z roku 2022- prawdopodobnie ukazały się po zamknięciu manuskryptu- niemniej warto zauważyć, że podjęty przez Doktoranta temat jest bardzo aktualny.

#### Uwagi edycyjne

Na pozytywną ocenę zasługuje staranna edycja pracy. Na 92 stronach manuskryptu recenzent napotkał jedynie jeden błąd „literówkę”. Wykresy i tabele przygotowane są starannie i czytelnie. Niewielkie utrudnienie w odczytywaniu wykresów sprawia oznaczenie istotności statystycznej – opisane w tekście, ale nie w legendzie obok wykresu. Pewnym uchybieniem jest formułowanie myśli przez doktoranta w pierwszej osobie liczby pojedynczej. Formuła rozprawy doktorskiej nakazuje używanie raczej formy bezosobowej czasu przeszłego.

#### Podsumowanie

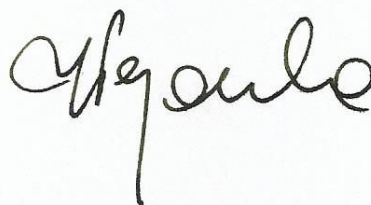
Przedstawiona przez lekarza medycyny Piotra Kazimierczaka stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i jako taka spełnia warunki określone w art. 13

Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i

tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.), co upoważnia mnie do przedłożenia

Radzie Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi wniosku o

dopuszczenie lek. Piotra Kazimierczaka do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. G. G. G.', is located at the bottom right of the page.