

Prof. dr hab. n. med. Jacek Kolcz
Klinika Kardiologii Dziecięcej
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy
Wydział Lekarski Collegium Medicum UJ
Ul. Wielicka 265, 30 - 663 Kraków
Tel: 12 333 90 57, Fax: 12 657 39 47



Kraków, 28.08.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Piotra Kaźmierczaka

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

Praca zrealizowana w Klinice Kardiologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.
Promotor: dr hab. med. Maciej Moll.

Formalna podstawa wykonania recenzji.

Podstawą wykonania recenzji jest pismo Przewodniczącego Rady Naukowej Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” Pana Profesora dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego z dnia 07.07.2022 (ICZMP.DIN.RN.0012.60.2022). Przedmiotem recenzji jest ocena czy rozprawa doktorska pt. „Analiza profilu hormonów tarczycy u noworodków z zespołem hipoplazji lewej komory serca poddanych operacji Norwooda” spełnia wymagania ustawowe określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. 2014 poz. 1852).

Wartość naukowa rozprawy.

Przedstawiona praca „Analiza profilu hormonów tarczycy u noworodków z zespołem hipoplazji lewej komory serca poddanych operacji Norwooda” wpisuje się w ciekawy, trwający od kilka dekad nurt badań dotyczących zaburzeń hormonów tarczycowych u dzieci w okresie okołoperacyjnym, związanym z korekcją wady wrodzonej serca w krążeniu pozaustrojowym. Istnieje wiele doniesień naukowych dotyczących zagadnienia, w których zgłębiana jest rola tych hormonów w przebiegu ostrej odpowiedzi stresowej, w warunkach klinicznych.

W szczególności praca dotyczy zespołu niskiej trójiodotyroniny ang. *euthyroid sick syndrome* (ESS), do którego dochodzi u pacjentów w stanie eutyreozy, z powodów nie związanych z chorobą tarczycy. Zespół ten opisano w klinice w wielu stanach krytycznych takich jak: zakażenie uogólnione, wstrząs septyczny, niewydolność nerek, ciężkie urazy, niedożywienie oraz operacje z użyciem krążenia pozaustrojowego. Uważa się, że ESS stanowi element ewolucyjnie wykształconej odpowiedzi stresowej uruchamiany w celu zahamowania anabolizmu i zmniejszenia potrzeb metabolicznych. Podporządkowane jest to konieczności przekierowania substratów i energii dla najistotniejszych procesów życiowych. Ustrój indukuje pewien stopień niedoczynności tarczycy

poprzez hamowanie odjodowania T4 do T3 przez enzym 5'-monodejodynazę. Wobec powyższego, według wielu badaczy i ekspertów zespół ten jako adaptacyjny mechanizm obronny nie powinien być leczony. W literaturze naukowej istnieje wiele sprzecznych doniesień, według których leczenie ESS (tj. suplementacja T3) powoduje zarówno oczekiwane, pozytywne efekty, jak i nie przynosi klinicznych zmian korzystnych dla pacjenta.

Badania wskazują, że ESS może dotyczyć nawet 100% populacji dzieci poddawanych operacjom korekcji wad wrodzonych w krążeniu pozaustrojowym, co w kontekście odpowiedzi stresowej wydaje się zrozumiałe. Na przestrzeni lat ESS w okresie pooperacyjnym został skorelowany z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych, przedłużonym czasem pobytu w oddziale intensywnej terapii, przedłużonym czasem intubacji, zaburzeniami wodno – elektrolitowymi i niewydolnością krążenia. Badania te jednak najczęściej obejmują małe grupy pacjentów, dotyczą niejednorodnych populacji lub biorą pod uwagę nieprecyzyjne i niespójne kryteria ESS. W cytowanym przez Autora badaniu TRICC, największym randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym opisywanego problemu u dzieci, wykazano, że suplementacja T₃ w okresie okołoperacyjnym u dzieci poniżej 5 miesiąca życia wiąże się z istotnym skróceniem czasu wspomaganego oddechu, stosowaniem mniejszych dawek katecholamin oraz lepszą funkcją serca. Nawet jednak w tym badaniu populacja poddana analizie jest wyjątkowo niejednorodna pod względem wieku i diagnozy klinicznej (różnorodność wad wrodzonych).

Wobec istniejących kontrowersji podjęcie badań dotyczących ESS w grupie dzieci z zespołem niedorozwoju lewego serca jest uzasadnione i unikalne. Dużą zaletą badania jest fakt, że dotyczy ono jednorodnej populacji noworodków, z jedną z najcięższych wad wrodzonych serca.

Ocena formalna i merytoryczna pracy.

Praca posiada formę monografii i składa się z konwencjonalnych części obejmujących wprowadzenie, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję oraz podsumowanie i wnioski. Rozprawa zawiera 92 strony tekstu wraz z załącznikami (wzór informacji dla rodzica / opiekuna prawnego, wzór świadomej zgody na udział w badaniu), 12 rycin, 3 tabele, wykaz skrótów, wykaz rycin i tabel oraz listę piśmiennictwa. Bibliografia obejmuje 114 pozycji, 21 z nich zostało opublikowanych w ostatnim dziesięcioleciu, 32 publikacje ukazały się w przedziale od dziesięciu do dwudziestu lat temu, natomiast 61 pozycji piśmiennictwa znanych jest od ponad dwóch dekad. Cytowane prace ukazały się w renomowanych czasopismach naukowych, głównie zagranicznych i zostały prawidłowo zacytowane w tekście. Do rozprawy dołączono streszczenie w języku polskim i angielskim.

We wprowadzeniu Autor przedstawia w systematyczny i przejrzysty sposób fizjologiczną rolę hormonów tarczycowych oraz ich funkcję w układzie sercowo – naczyniowym, a następnie

zaznajamia czytelnika z podłożem patofizjologicznym i konsekwencjami zaburzeń hormonalnych dotyczących hormonów tarczycy. Szczegółowo Autor opisuje zespół niskiej trójiodotyroniny (ang. *euthyroid sick syndrome*), występujący w okresie pooperacyjnym, po korekcji wad wrodzonych serca przy użyciu krążenia pozaustrojowego u dzieci. W dalszej części szerokiego wprowadzenia znajduje się opis anatomii, patofizjologii oraz aktualnych algorytmów postępowania w kompleksowym leczeniu zespołu niedorozwoju lewego serca, z uwzględnieniem współczesnych trendów diagnostyki i interwencji prenatalnych. Autor opisuje technikę operacji Norwooda w modyfikacji stosowanej w Klinice Kardiochirurgii ICZMP w Łodzi. Skrupulatnie cytuje prace i badania kliniczne, uwzględniając polską naukę i jej wkład w rozwój tej wąskiej, aczkolwiek trudnej i wymagającej dziedziny w ciągu kilku ostatnich dekad. Należy podkreślić, że lek. med. Piotr Kaźmierczak z dużą swobodą porusza się w zakresie wiedzy kardiochirurgicznej, wykazując zrozumienie specyfiki i złożoności badanej problematyki.

Choć praca zaopatrzona jest w obszerny wstęp, gruntownie uzasadniający podjęcie badań, Autor nie uwypukla i nie precyzuje dokładnie założeń, stanowiących punkt wyjścia dla postawionych w badaniu celów. Co prawda, wspomina, iż zakłada występowanie ESS u noworodków z HLHS już w okresie przedoperacyjnym, jednak dalsze precyzowanie założeń pozostawia w sferze domysłów czytelnika.

W badaniu Autor stawia dwa cele o charakterze poznawczym (wyznaczenie profilu zmian stężenia hormonów tarczycowych i ocenę korelacji pomiędzy stężeniem hormonów tarczycy, a stanem klinicznym pacjentów w okresie okołoperacyjnym) oraz jeden cel o znaczeniu praktyczno–aplikacyjnym (wyznaczenie optymalnego czasu zastosowania suplementacji trójiodotyroniny). Ostatni cel wyraża przekonanie Doktoranta, że ESS występuje u noworodków z HLHS po operacji Norwooda. Co więcej, Doktorant stawia sobie za cel wyznaczenie optymalnego momentu suplementacji hormonami tarczycy, choć w analizowanym materiale klinicznym nie przeprowadza takiej suplementacji i nie analizuje jej skutków. Jak mi nie wiadomo, teza ta oparta jest na dotychczas opublikowanej literaturze. W świetle jednak stwierdzenia Doktoranta zawartego w dyskusji: *„Moja praca jest jedną z nielicznych, która podejmuje temat ESS u pacjentów z konkretną wadą serca. Dodatkowo wybrałem wadę, zespół hipoplazji lewego serca, która wymaga jednej z najcięższych operacji kardiochirurgicznych, operację Norwooda, w pierwszych dobach życia”*, niewiele prac analizuje tę kwestię. W istocie, w tak wyselekcjonowanej grupie noworodków trudno jest znaleźć prace, w których stosowano suplementację T₃ w okresie okołoperacyjnym. Ponadto, pomimo założenia zawartego w pierwszym celu pracy, Doktorant nie stwierdza ESS w okresie przedoperacyjnym u noworodków z HLHS. Nie odnosi się jednak w szczególny sposób do tego aspektu badania w dalszych częściach rozprawy i nie formułuje

adekwatnego wniosku płynącego z uzyskanego wyniku. Tymczasem, wyciąga wniosek dotyczący suplementacji T₃ w okresie pooperacyjnym, pomimo tego, że nie przeprowadził takiego badania.

W celu realizacji projektu badawczego lek. med. Piotr Kaźmierczak objął analizą 25 noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca, które poddane zostały wariantowi operacji Norwooda ze wzmocnionym zespoleniem prawa komora tętnice płucne (ang. *RV-PA conduit*) typu głowa kobry (ang. *cobra head*), w Klinice Kardiochirurgii ICZMP w Łodzi. Badanie sponsorowane było ze środków wspierania młodych naukowców (2011/III/20-MN) i uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy ICZMP w Łodzi (Nr 55/2011).

W rozdziale „Materiały i Metodyka” Doktorant opisuje metodykę badań obejmującą wybrane parametry biochemiczne (NT-proBNP, fT₄, fT₃, TSH, T₄, T₃, Il-6) oznaczane w określonych odstępach czasowych. Protokół obejmuje jedenaście powtarzanych pomiarów wykonanych u każdego pacjenta w stałych odstępach czasowych oraz dwunasty pomiar powtórzony przed wypisem dziecka ze szpitala, przy czym w przypadku NT-proBNP wykonano tylko trzy powtarzane pomiary: w okresie przedoperacyjnym (próbka referencyjna), 24 godziny po operacji i w dniu wypisu.

Analizując parametry wybrane do badania, nasuwa się pytanie o poziom białka wiążącego tyroksynę (ang. *thyroxine binding globulin*, TBG), głównego transportera T₃ i T₄ w surowicy, wspomnianego we wstępie dysertacji. Pomijając wrodzone defekty enzymatyczne, na stężenie TBG mogą mieć istotny wpływ takie czynniki jak hemodilucja, okołooperacyjna wymiana płynów ustrojowych, czy stosowanie sterydów w trakcie krążenia pozaustrojowego. Jak wiadomo, poziom TBG ma wpływ na wynik oznaczenia stężenia zarówno frakcji całkowitej jak i frakcji wolnych hormonów tarczycowych, szczególnie w zaburzeniach nie związanych z tarczycą.

W rozdziale dotyczącym metodyki brakuje informacji dotyczących strategii prowadzenia krążenia pozaustrojowego z zatrzymaniem krążenia w głębokiej hipotermii (alfa-stat vs. pH-stat), stopnia hemodilucji oraz metod ograniczających odpowiedź stresową i zapalną (SIRS) stosowanych w trakcie krążenia pozaustrojowego (hemofiltracja, sterydoterapia, inne strategie przeciwzapalne oraz hamujące centralną oś odpowiedzi stresowej).

W osobnym podrozdziale znaleźć można opis zastosowanych metod statystycznych. Metody zostały dobrane odpowiednio do celu i zakresu badań. Decydując się na analizę wariancji, autor nie precyzuje czy chodzi o jednoczynnikową analizę wariancji powtarzanych pomiarów (a więc dla grup powiązanych), jak również nie podaje, czy założenia konieczne do takiej analizy zostały spełnione.

W pracy Doktorant skąpo przedstawia uzyskane wyniki. W tekście opisuje średnie wartości uzyskanych pomiarów w kilku punktach czasowych, w odniesieniu do kilku wybranych zmiennych, w których stwierdził istotne odchylenia wewnątrzgrupowe. Autor przedstawia graficzny obraz danych. Z wykresów nie można jednak odczytać dokładnych wartości statystyk opisowych. W pracy zabrakło tabelarycznego przedstawienia wyników stężenia poszczególnych analitów, we wszystkich badanych punktach czasowych. Nie chodzi o podawanie surowych danych, dotyczących poszczególnych pacjentów (tak jak uczynił to Doktorant w przypadku wieku, masy ciała, czasu CPB, czasu ACC, DHCAT), ale o podanie w tabeli wyników statystyk opisowych, których przeprowadzenie zadeklarował Doktorant w opisie metod statystycznych. Tymczasem większość danych dotyczących TSH, T₃, T₄, fT₄ i fT₃ nie została opublikowana w pracy, a w przypadku rT₃ i Il6 nie podano ani jednej wartości liczbowej dotyczącej stężenia tych czynników, ani też żadnych wartości statystyk opisowych. Wybierając parametryczną analizę wariancji powtarzanych pomiarów jako metodę analizy uzyskanych wyników dotyczących dziewięciu zmiennych w dwunastu punktach czasowych, należałoby oczekiwać wyników przedstawionych tabelarycznie. Tymczasem Doktorant podaje w tekście pracy wybrane wartości średniego stężenia badanych analitów oraz odchylenia standardowe tych średnich. Czytelnik nie ma możliwości dokładnego zapoznania się z uzyskanymi wynikami, a jedynym potwierdzeniem przeprowadzonych badań w przedstawionej pracy jest graficzna prezentacja wyników na załączonych rycinach.

W rozprawie doktorskiej wysunięto następujące wnioski, cyt.:

1. „Podczas operacji Norwooda oraz w okresie pooperacyjnym dochodzi do rozwinięcia zespołu niskiej trójjodotyroniny. Supresja hormonów tarczycy ma miejsce do 8 doby pooperacyjnej.
2. Monitorowanie stężenia wolnej trójjodotyroniny u pacjentów po operacji Norwooda z pozostawioną otwartą klatką piersiową pomaga w podjęciu decyzji o zamknięciu mostka.
3. Suplementacja trójjodotyroniny noworodków po operacji Norwooda celem wyrównania stężenia wolnej trójjodotyroniny w surowicy krwi powinna być prowadzona od pierwszych godzin pooperacyjnych i kontynuowana do 8 doby po operacji pod kontrolą stężenia wolnej trójjodotyroniny.”

Wniosek pierwszy i drugi w sposób bezpośredni wynika z przeprowadzonych przez Doktoranta badań. Wniosek trzeci jest zbyt daleko posunięty. Doktorant nie zastosował w grupie badanych noworodków z HLHS suplementacji T₃, nie badał również ewentualnego wpływu czasu podania T₃ na skuteczność takiego postępowania i wyniki w badanej grupie. Nie można zatem wysnuć wniosku, że suplementacja T₃ powinna być prowadzona. W szczególności, nie można formułować zaleceń dotyczących czasu podania oraz dawki T₃. Pojawiająca się w pracy konstatacja Doktoranta:

„Pierwszą dawkę należy więc podać w pierwszych godzinach po operacji (...). Kolejne dawki powinny być powtarzane co 6 godzin (...) do 8 doby pooperacyjnej, kiedy dochodzi

do normalizacji stężenia fT₃. Cytowane przeze mnie prace opisywały dawkę 0.2 – 0.8 µg/kg. Powinno się zatem rozpocząć od podania najniższej dawki...”

może być traktowana jako przekonanie lub opinia, którą wyrobił sobie na podstawie opublikowanej literatury naukowej. Nie jest to wniosek, który można wyciągnąć z przeprowadzonych przez Doktoranta badań.

W zakresie poprawności redakcyjnej pracy i przestrzegania reguł ortografii, gramatyki oraz składni języka polskiego znaleźć można liczne uchybienie i pomyłki, które mogą wpływać na ocenę jej staranności, jednak nie wpływają na wartość merytoryczną pracy. Poniżej przytaczam kilka przykładów:

Wywód pracy powinien być zredagowany w formie bezosobowej i w czasie przeszłym. Należy unikać sformułowań w pierwszej osobie liczby pojedynczej jak np.:

„Moja praca jest jedną z niewielu, która podejmuje temat ESS u pacjentów z konkretną wadą serca. Dodatkowo wybrałem wadę...”

s.14:

„ w takich przypadkach ESS spowodowany jest przedoperacyjną ciężkością stanu klinicznego...”

ESS nie jest powodowane ciężkością stanu, lecz faktem jego zaistnienia (w tym przypadku chodzi o stan niewydolności krążenia).

s.21:

„W czasie reperfuzji wszzywany jest wolny koniec protezy Gore-tex w wycięty wcześniej otwór w prawej komorze wytwarzając zespolenie RV-PA zapewniające napływ krwi do krążenia płucnego.”

Brak zgodności strony biernej w pierwszej części zdania z czynną w drugiej jego części.

Rozpoczynanie zdania od liczby zapisanej cyframi np.:

s.34:

„3 dzieci przeżyło zapalenie płuc,”

We wnioskach:

„Podczas operacji Norwooda oraz w okresie pooperacyjnym dochodzi do rozwinięcia zespołu...”

Poprawnie: dochodzi do rozwoju lub rozwija się zespół.

Przytaczając metodę testowania *post hoc* w podpisach rycin 4., 5., 6., 7., 8. oraz 10. Autor błędnie cytuje nazwisko twórcy metody jako „Turkeya – Kramera”, tymczasem prawidłowa pisownia to Tukeya - Kramera.

Część tytułów rozdziałów, podrozdziałów tabel i rycin zawiera kropki na końcu, a część z nich nie kończy się kropką, co zachęca do ujednoczenia zgodnego z zasadami.

W pracy pojawiają się zdania bardzo długie i wielokrotnie złożone, niepotrzebnie utrudniające czytelnikowi rozumienie tekstu.


Spotyka się zaburzony szyk w zdaniach, który co prawda w języku polskim jest swobodny, ale nie zupełnie dowolny.

Rola recenzenta rozprawy doktorskiej ogranicza się do oceny podstaw teoretycznych i metodologicznych realizacji tematu badawczego oraz metod weryfikacji hipotez. Z uwzględnieniem przedstawionych uwag stwierdzam, że praca spełnia podstawowe wymogi badania naukowego. Spełnia również wymagania określone w ustawie ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2014 r. poz. 1852). W przyszłych jednak publikacjach naukowych, które powstaną na podstawie pracy zalecałbym większą staranność w prezentowaniu wyników oraz ostrożność w formułowaniu wniosków.

Podsumowanie.

Podsumowując stwierdzam, iż cele pracy zostały przez Doktoranta poprawnie sformułowane. Do ich realizacji dobrano prawidłowe narzędzia badawcze i zastosowano adekwatne metody statystyczne. Dyskusję poprowadzono w oparciu o aktualny, prawidłowo dobrany przegląd piśmiennictwa. Analiza piśmiennictwa jest wnikliwa i zawiera materiał pochodzący z aktualnych publikacji. Wnioski sformułowano w oparciu o metodę naukową, z uwzględnieniem aktualnych, obowiązujących paradygmatów. Przy całościowej ocenie pracy mniejsze znaczenie ma brak staranności, niezręczności językowe, stylistyczne czy składniowe.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Med. Piotra Kaźmierczaka potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w dyscyplinie nauki medyczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Do rozprawy doktorskiej dołączone zostały streszczenia w języku polskim i języku angielskim. Na tej podstawie stwierdzam, że wymagania prawne zapisane w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2014 r. poz. 1852) stawiane kandydatom ubiegającym się o nadania stopnia doktora zostały spełnione. W związku z powyższym, przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki wniosek o dopuszczenie lek med. Piotra Kaźmierczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. med. Jacek Kołcz
chirurg dziecięcy
specjalista kardiochirurg
Kraków, ul. Wielicka 265
tel. 12 658 20 11 wew. 1210
980628536 6713.442