



Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Medycznej
Kierownik Kliniki - Prof. dr hab. n. med. Wojciech Krajewski
93-370 Łódź, ul. Rzgowska 385/386 ,tel. 42 2711422 ,422711440 ,e-mail : wkraj@binar.pl

Łódź, dn. 20 listopada 2014 r.

Recenzja pracy doktorskiej lek. Grażyny Poznańskiej

pt. „ZATOR POWIETRZNY U CHORYCH PODDAWANYCH RESEKCJI WĄTROBY
W MATERIALE KLINIKI CHIRURGII OGÓLNEJ I TRANSPLANTACYJNEJ UNIwersYTETU
MEDYCZNEGO W ŁODZI”

Promotor pracy: Prof. dr hab. n. med. Wojciech Gaszyński

Recenzja przygotowana zgodnie z pismem DNZ 342/2014 z dnia 27.10 br. Prof. dr hab. n. med. Małgorzaty Wągrowskiej -Danilewicz, Prodziekana ds. Nauki Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Ocena dorobku naukowego lek. G. Poznańskiej

Dotychczasowy dorobek naukowy składa się z pięciu publikacji, w tym trzech objętych wykazem PUBMED:

D-dimers Revisited: A New Marker of Pancreatic Cancer.

Durczynski A, Kumor A, Hogendorf P, Szymanski D, Poznanska G, Grzelak P, Strzelczyk J.
Am J Clin Oncol. 2014 Dec;37(6):642. doi: 10.1097/COC.000000000000060. No abstract available.

Venous air embolism during major liver surgery: Far more common, than we think.

Poznanska G, Grzelak P, Durczynski A, Gaszynski W.

Eur J Anaesthesiol. 2014 Feb;31(2):120-1. doi: 10.1097/01.EJA.0000434962.99342.9c. No abstract available.

Select item 23324368 3.

Very high concentration of D-dimers in portal blood in patients with pancreatic cancer.

Durczyński A, Szymański D, Nowicki M, Hogendorf P, Poznańska G, Strzelczyk J.

Pol Przegl Chir. 2012 Oct;84(10):521-5. doi: 10.2478/v10035-012-0087-z.

oraz

Durczyński A, Kumor A, Hogendorf P, Szymański D, Poznańska G, Grzelak P, Strzelczyk J.

AmJ Clin Oncol. D-Dimers Revisited:A New Marker of Pancreatic Cancer

Adam Durczyński, Piotr Hogendorf, Dariusz Szymański, Jarosław Hołyński, Piotr Grzelak, Grażyna Poznańska, Janusz Strzelczyk. The results of surgical treatment of advanced liver tumors Clin. Exp. Med. Lett.

Prace, w których doktorantka jest współautorem w wielospecjalistycznym zespole badawczym, opublikowane zostały w recenzowanych czasopismach o światowym lub europejskim zasięgu, co wskazuje na ich wartość naukową. Uzyskana punktacja w skali Impact factor i punktacji Ministerstwa Nauki wypełniają warunki przystąpienia do obrony pracy doktorskiej zgodnie z uchwałą Senatu UMED w Łodzi nr 315/2010 ze zmianami w uchwale 346/2011.

Ocena pracy doktorskiej

Zator gazowy powstaje najczęściej przy uszkodzeniu żył szyjnych, np. w wyniku ran ciętych lub kłutych, po zabiegach na miednicy mniejszej wykonywanych w pozycji Trendelenburga, czy po iniekcji dużej ilości powietrza do światła naczynia krwionośnego. Gaz z naczyń krwionośnych przemieszcza się w kierunku serca, a następnie gromadzi się w okolicy zastawki płucnej uniemożliwiając przemieszczenie się krwi z prawej komory serca do pnia płucnego, przez co dochodzi do przepełnienia prawej komory. Siła kurczliwości mięśnia sercowego wzrasta w celu wypchnięcia krwi do krążenia małego. Silne skurcze powodują oddzielenie się małych pęcherzyków powietrza, które z kolei przedostają się do krążenia płucnego, utrudniając przepływ krwi i wywołując niedotlenienie tkanek. W dalszej kolejności dochodzi do silnego skurczu naczyniowego, który w następstwie prowadzi do przeciążenia prawej komory serca i zmniejszenia rzutu.

Do objawów zatoru gazowego należy niepokój, pobudzenie, duszność, przyspieszenie oddechu, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszenie czynności serca, skurcze dodatkowe nadkomorowe, rzadziej komorowe, blok prawej odnogi pęczka Hissa aż do (w przypadku masywnych zatorów) zatrzymania krążenia. Nad polami płucnymi są słyszalne

wilgotne rżenia. W okolicy przedsercowej rejestruje się głośny szmer “młyńskiego koła” – najlepiej słyszalny przy lewym brzegu mostka. W badaniu gazometrycznym obserwuje się hipoksemię z hiperkapnią i kwasicią mieszaną.

Najbardziej czułą metodą pozwalającą zdiagnozować zator gazowy jest echokardiografia za pomocą sondy przezprzełykowej, następnie sondy dopplerowskiej i pomiar dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym. Kapnografia, będąc standardową metodą monitorowania anestezjologicznego, jest obecnie najcenniejszym dostępnym sposobem wczesnej diagnostyki zatoru i skuteczności postępowania ratowniczego.

Praca lek. G. Poznańskiej dotyczy więc bardzo istotnego zagadnienia klinicznego, będącego powikłaniem wielu interwencji medycznych, w tym także nowoczesnych technik diagnostycznych i operacyjnych. Operacje wątroby, resekcje z powodu zmian nowotworowych, same w sobie obciążone są znacznym zagrożeniem powikłaniami związanymi ze stanem ogólnym chorego i chorobą podstawową, prowadzącymi do niewydolności wątroby, niewydolności krążeniowo-oddechowej a także groźnymi powikłaniami śródoperacyjnymi jak masywne krwawienie z tak trudnego do operowania narządu jak wątroba. Analiza materiału zgromadzonego podczas obserwacji 59 chorych operowanych w Klinice Chirurgii i poddanych resekcji wątroby jest cennym materiałem badawczym pozwalającym na określenie znaczenia zatoru powietrznego jako powikłania i jego znaczenia dla przebiegu leczenia.

Doktorantka jako cel pracy wskazała znalezienie odpowiedzi na następujące pytania:

- 1. Czy rodzaj resekcji wątroby i wskazania do jej wykonania mają wpływ na częstość występowania zatoru powietrznego płuc?*
- 2. Jaka jest częstość występowania zatoru powietrznego płuc w czasie resekcji wątroby?*
- 3. Jak wystąpienie zatoru powietrznego płuc wpływa na częstość i rodzaj powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych?*
- 4. Czy istnieje związek pomiędzy faktem wystąpienia zatoru powietrznego płuc a zmianami parametrów biochemicznych krwi chorych w okresie pooperacyjnym?*
- 5. Czy istnieje związek pomiędzy wielkością zatoru powietrznego a wartościami parametrów hemodynamicznych (ciśnienie skurczowe krwi, tętno) oraz wartościami ET CO₂ w wydychanym powietrzu?*

Zaproponowana metoda badawcza zatoru gazowego - badanie metodą monitorowania echokardiograficznego przy użyciu sondy przezprzełykowej model 6T GM Medical System, komplementarnej z VIVID 7 PRO GE (Beoblingen, Germany) - pozwala

na stwierdzenie, że postawione cele badawcze będą mogły być zrealizowane, wniosą nowe wartości poznawcze, poszerzą możliwości diagnostyczne, pozwolą na wcześniejsze, precyzyjne rozpoznanie oraz określenie stopnia zagrożenia dla zdrowia i życia chorego operowanego.

Zaproponowana metoda badawcza z użyciem nowoczesnego narzędzia oraz udziałem doświadczonego zespołu - lekarza diagnosty radiologa i anestezjologa pozwoliła na wiarygodną ocenę i interpretację obserwowanego obrazu echograficznego.

Badania przeprowadzono u 59 chorych leczonych operacyjnie z powodu guza wątroby w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej w latach 2010-2013. W grupie badanej 49% stanowili mężczyźni (n=29) a 51% kobiety (n=30) (Ryc.4). Średnia wieku operowanych chorych wyniosła 56,8 lat ($\pm 11,9$ roku). Większość chorych operowana była z powodu nowotworu złośliwego. Stosunkowo duża populacja zebrana w krótkim okresie badawczym w jednorodnych warunkach standardów anestezjologicznych, chirurgicznych oraz diagnostyki laboratoryjnej stanowi dobry materiał do oceny i wyciągania obiektywnych wniosków.

U 50 chorych (czyli 85% badanej grupy) w śródoperacyjnym przezprzełykowym badaniu ultrasonograficznym stwierdzono występowanie zatoru powietrznego, w tym u 15 chorych doszło do wystąpienia dużego, a u 35 chorych małego zatoru powietrznego; u 9 chorych (15% badanej grupy) nie stwierdzono występowania zatoru powietrznego (Ryc.9). Mały zator definiowano jako obecność pojedynczych pęcherzyków powietrza w prawym przedsionku serca. Duży zator definiowano jako obecność pęcherzyków powietrza zajmujących co najmniej 50% powierzchni prawego przedsionka serca w obrazie przezprzełykowej ultrasonografii.

Wyniki oceny zatoru powietrznego porównano z innymi cechami operowanych chorych, wynikami badań laboratoryjnych, innymi powikłaniami i czynnościami medycznymi. Doktorantka wyróżniła 18 cech takich jak: liczba powikłań, charakter guza, czas hospitalizacji, wartości pomiarów hemodynamicznych, wyniki licznych badań biochemicznych, wskazania do przetoczeń preparatów krwiopochodnych.

Do porównania i stwierdzenia zależności statystycznej pomiędzy grupami chorych /z zaturem v. bez zature/ oraz poszczególnymi cechami użyto standardowego pakietu Statistica 8.0, przyjmując za poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki oceny statystycznej przedstawiono w postaci wykresów i tabel.

Ocena statystyczna dokonana została poprawnie, obejmuje najistotniejsze cechy opisujące chorego, przebieg zabiegu, znieczulenia, wyniki terapii oraz wyniki badań laboratoryjnych istotne dla tego typu procedur medycznych.

Za najistotniejsze uznałbym zależności pomiędzy wielkością zatoru gazowego a parametrami hemodynamicznymi, wynikami pomiaru prężności dwutlenku węgla w powietrzu wydechowym. Zdaniem recenzenta pewien niedosyt powoduje brak pomiaru ośrodkowego ciśnienia tętniczego i objętości utraconej śródoperacyjnie krwi. Informacja „*Stwierdzono silną zależność statystyczną pomiędzy zatorem a koniecznością przetaczania zarówno koncentratu krwinek czerwonych jak i osocza w okresie okołoperacyjnym. (Tabela 6)*” sugeruje pośrednio, że wystąpiło krwawienie śródoperacyjne /stąd potrzeba przetoczenia/ - pomiary OCŻ i utraconej objętości precyzyjniej by ten fakt opisywały. Zależność pomiędzy zatorem a niskimi wartościami OCŻ jest opisana w literaturze, co doktorantka zaznaczyła w przeglądzie piśmiennictwa.

Stwierdzone zależności i wypracowane na ich podstawie wnioski wnoszą ciekawe informacje dla problematyki zatoru i operacji wątroby. Za związek przyczynowo-skutkowy uznać należy z dużym prawdopodobieństwem:

„1. Zarówno rodzaj resekcji wątroby (resekcja prawego płata wątroby versus lewego płata) jak i wskazania do jego wykonania (guz złośliwy versus łagodny) nie mają wpływu na częstość występowania zatoru powietrznego.

2. Zator powietrzny płuc jest częstym zjawiskiem w czasie resekcji wątroby. Najczęściej ma on niewielką objętość i nie wywołuje istotnych zmian hemodynamicznych.

3. Fakt wystąpienia zatoru powietrznego ma niewątpliwy wpływ na częstość i rodzaj powikłań śród- i pooperacyjnych. W badanej grupie wszystkie powikłania wystąpiły u chorych z zatorem.”

Wniosek, że *„4. Istnieje związek pomiędzy faktem wystąpienia zatoru powietrznego płuc a zmianami parametrów biochemicznych krwi chorych w okresie pooperacyjnym. Zmiany istotne statystycznie dotyczą aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. Mniej wyrażona jest różnica w stężeniu gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy alkalicznej. Istnieje również istotna statystycznie zależność wartości wskaźnika protrombinowego oraz stężenia*

kreatyniny od faktu wystąpienia zatoru," - stwierdzający statystyczną zależność pomiędzy zatorom a zmianami w wartościach biochemicznych, zdaniem recenzenta nie może być traktowany jako związek przyczynowo-skutkowy, gdyż stężenia wyżej wymienionych związków biochemicznych uzależnione są od wielu innych występujących w badaniu czynników i powiązanie ich z zatorom było by zbyt daleko idącą interpretacją.

Rozdział "Dyskusja" jest z zasady najciekawszą częścią pracy doktorskiej, gdzie można ocenić wiedzę doktoranta, umiejętność krytycznego, analitycznego myślenia i samooceny. W recenzowanej pracy doktorantka na stronach 61-102 omawia problemy zatoru, operacji wątroby oraz konfrontuje je z wynikami swoich badań. Mam wrażenie, że część tekstu z tego rozdziału można by przenieść do rozdziału „Wstęp”, co ułatwiłoby ocenę tych fragmentów, które bezpośrednio dotyczą przeprowadzonych przez doktorantkę badań i Jej przemyśleń. Za cenną uważam dyskusję dotyczącą znaczenia kapnometrii i kapnografii w zatorze gazowym, zależności zatoru i zaburzeń koagulologicznych. Za szczególnie cenne uznałbym stwierdzenie: *„Świadczy to o tym, że w trakcie rutynowego monitorowania śródoperacyjnego, obecność zatorów nieistotnych hemodynamicznie może być przeoczona przez anestezjologa. Wahania EtCO2 mogą być traktowane jako skutek np. zmniejszenia rzutu serca, związanego ze zmniejszeniem powrotu żylnego będącego np. skutkiem wyłączenia naczyniowego wątroby”*.

Fakt ten, w połączeniu z wiedzą o wpływie niewielkich zatorów na koagulologię i odpowiedź zapalną, jest silnym wskazaniem dla anestezjologów i zespołu operacyjnego do obserwacji zatorowości gazowej nie jako powikłania prowadzącego do nagłych, ciężkich zaburzeń hemodynamicznych lecz powikłań oddalonych w czasie, a wpływających na rokowanie i przebieg pooperacyjny.

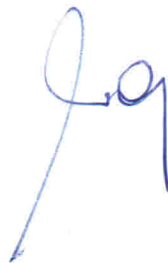
Załączony spis 250 publikacji uważam za zbyt obszerny, niepotrzebnie obciążający autora jak i recenzenta. Ograniczenie go do 160-180 pozycji przez eliminację publikacji starszych i o mniejszym znaczeniu uznałbym za korzystne.

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam wysoko za postawiony ciekawy, mający praktyczne znaczenie kliniczne problem, dobry materiał badawczy zebrany przy współpracy kompetentnego zespołu specjalistycznego, wskazanie nowych, wartościowych informacji klinicznych mających znaczenie dla terapii chorych z guzami wątroby – a więc chorych szczególnie obciążonych.

Doktorantka nie ustrzegła się drobnych błędów edytorskich, praca jest jednak przygotowana starannie, napisana zwięźle i zrozumiale. Zgłoszone uwagi nie obniżają w niczym jej wartości. Praca wypełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym.

Biorąc pod uwagę dorobek naukowy lek. Grażyny Poznańskiej i przedstawioną dysertację, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na szczególne kliniczne wartości wynikające dla terapii chorych operowanych z powodu guzów wątroby, będące wynikiem przedstawionej pracy, wnoszę o przyznanie wyróżnienia.



Prof. dr hab. n. med. Wojciech Krajewski
specjalista anestezjologii,
intensywnej terapii
i medycyny ratunkowej
1 126 206