Dr hab. n. med. Marek Cisowski
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko Dentystycznym w Zabrzu
Katedra i Oddział Kliniczny Kardiochirurgii, Transplantologii,
Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej SUM
Śląskie Centrum Chorób Serca
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
41-800 Zabrze

Ocena rozprawy doktorskiej
lekarza medycyny Macieja Mitrosza
pt. **„Przyczyny i konsekwencje wczesnej trombocytopenii po zabiegach przezcewnikowego wszczepienia zastawki aortalnej"**

Trombocytopenia we wczesnym okresie pooperacyjnym, po przezcewnikowym wszczepieniu zastawki aortalnej (TAVI) jest powikłaniem opisywanym, lecz przyczyn występowania jak dotąd nie wyjaśniono w sposób wystarczający. Zagadnienie to jest o tyle ważne, że wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością oraz śmiertelnością w grupie operowanych tą metodą. Szczególnie w grupie ok. 7% chorych z trombocytopenią pozabiegową, utrzymującą się powyżej 30 dni, śmiertelność sięga 50%.

Doktorant dotyka więc ważnego problemu klinicznego, którego przyczyny są ciągle dyskutowane i nie do końca poznane. Z tego punktu widzenia, dobór tematu należy ocenić niezwykle wysoko, zwłaszcza, że praca powstała pod kierunkiem znanych w kraju autorytetów tj. Pani dr hab. n. med. Agnieszki Tycińskiej i Pana prof. dr hab. n. med. Tomasza Hirnle.

Na rozprawę doktorską lekarza medycyny Macieja Mitrosza składa się cykl trzech prac opublikowanych w prestiżowych czasopismach, Advances in Medical Sciences i Thrombosis Research o łącznej punktacji IF - 5,378 i MNiSW – 55, w których autor

omawia występowanie trombocytopenii po operacjach TAVI oraz związane z nim powikłania. Dwie z omawianych prac są pracami oryginalnymi, jedna pracą poglądową. Należy podkreślić, że we wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem.

Dysertacja lekarza medycyny Macieja Mitrosza składa się ze spisu treści, wykazu publikacji, wykazu skrótów i oznaczeń, wstępu, omówienia prac oryginalnych w tym celów, metod badawczych, omówienia wyników oraz wniosków. Następnie Autor dołączył kopie publikacji, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo.

We wstępie, na ośmiu stronach, Autor przedstawił w jasny sposób problematykę związaną z budową i funkcją płytek, poszczególne rodzaje małopłytkowości i ich przyczyny, ze szczególnym uwzględnieniem małopłytkowości po operacjach kardiochirurgicznych. Doktorant omawia także w tej części metodę przezskórnej implantacji zastawki aortalnej TAVI i związaną z tym zabiegiem małopłytkowość.

Wstęp zachowuje wszelkie należne proporcje, w sposób klarowny omawia przedstawioną problematykę i stanowi dobre wprowadzenie do dalszych części doktoratu.

Celami badawczymi jakie autor sobie postawił były:

- charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom TAVI
- określenie przyczyn prowadzących do trombocytopenii wczesnej ze szczególnym uwzględnieniem aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia
- ocena wpływu małopłytkowości na rokowanie odległe

Następnie w rozdziale „Materiał i metody" autor przedstawia 32 osobową grupę chorych z krytyczną stenozą zastawki aortalnej operowanych w latach 2013-2015 metodą TAVI. U 19 chorych zastawkę wszczepiono przez tętnicę udową a u 13 przez

koniuszek serca. Z badania wyłączono chorych u których stosowano podwójną terapię przeciwpłytkową.

Analizie poddano morfologię krwi (łącznie 5 oznaczeń), stężenie selektyny P (P selectin), oraz czynnika płytkowego 4 (platelet factor 4, PF-4) – wskaźników aktywacji płytek (5 oznaczeń). Badano również m. in. markery aktywacji procesu krzepnięcia (prothrombin fragments 1+2 – łącznie trzy oznaczenia).

Dodatkowo analizowano czas trwania zabiegu, dawkę i czas promieniowania, ilość podanego w trakcie zabiegu środka kontrastowego, dawkę heparyny oraz siarczanu protaminy, bilans płynowy we wczesnym okresie pooperacyjnym, ilość przetoczeń preparatów krwiopochodnych, czas wentylacji mechanicznej oraz długość hospitalizacji. Ponadto oceniano powikłania naczyniowe i krwawienia zgodnie z protokołem VARC-2 *(Valve Academic Research Consortium).*

Dane z obserwacji odległej dotyczącej wystąpienia złożonego punktu końcowego, który obejmował śmiertelność oraz konieczność ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, uzyskiwano na odstawie przeprowadzonych z pacjentami rozmów telefonicznych.

Dane statystyczne Autor opracował używając programu Statistica 10 wykorzystując w sposób prawidłowy odpowiednie klasyczne narzędzia statystyczne.

W kolejnym rozdziale Autor krótko omawia wyniki przeprowadzonych badań. Zauważa, że „największy spadek liczby trombocytów wystąpił w dniu zabiegu, najniższy ich poziom zarejestrowano dwie doby później, a następnie obserwowano stopniowy wzrost ich ilości". Wskazuje, że odpowiedzialnymi za ten fakt mogą być: niska wartość średniej objętości płytek krwi przed zabiegiem oraz zwiększona ilość użytego w trakcie zabiegu środka kontrastowego, przy czym ten drugi czynnik miał

w analizie wieloczynnikowej regresji statystycznie istotny wpływ na wystąpienie trombocytopenii (b=0,14; p=0,04).

Również zmiany stężeń wskaźników aktywacji płytek PF- 4, PS i F1+2 oraz ilości płytek korelowały ze wzrostem ilości płytek w trzeciej dobie po zabiegu. W oparciu o przedstawione analizy dowodzi, że trombocytopenia po zabiegach TAVI może być wynikiem wzmożonej aktywacji płytek krwi i układu krzepnięcia, upośledzonej odnowy trombocytów, a także może wynikać z działania środka kontrastowego.

W okresie obserwacji 14,1±6,7 miesiąca odnotowano wystąpienie złożonego punktu końcowego u 50% operowanych. W tej grupie obserwowano istotnie niższą wyjściową ilość płytek, zaś stwierdzenie wyjściowo małopłytkowości stopnia umiarkowanego i ciężkiego, warunkowało częstsze wystąpienie złożonego punktu końcowego. Natomiast nie wykazano wpływu zmian stężenia wskaźników aktywacji płytek krwi na występowanie złożonego punktu końcowego.

We wnioskach autor podsumowuje swoje obserwacje i udziela odpowiedzi na pytania postawione w celach pracy z wyjątkiem celu pierwszego, na co z obowiązku recenzenta wskazuję.

Pracę wieńczą dołączone kopie publikacji, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz piśmiennictwa, zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań oraz informacje o charakterze udziału oraz oświadczenia współautorów.

W konkluzji, na szczególne wyróżnienie zasługuje wybór tematyki pracy doktorskiej, która nawiązuje do nielicznych w tym zakresie opracowań a dotyczy problematyki niezwykle ważnej z punktu widzenia klinicznego. Autor zaprezentował cykl prac opublikowanych w renomowanych czasopismach zagranicznych o istotnym łącznym IF, w których jest pierwszym autorem.

W dobie intensywnego rozwoju technik zabiegowych opartych o nowoczesne technologie, istnieje wiele aspektów związanych z ich wdrażaniem, na które nie mamy dziś gotowych odpowiedzi. Tym bardziej wartość przedstawionych opracowań (na tym etapie pionierskich) w przyszłości zasługiwać będzie na wielokrotne cytowania, czego Autorowi serdecznie życzę.

Bardzo komfortowa jest ocena pracy doktorskiej opartej o cykl opublikowanych wcześniej prac recenzowanych przez grono międzynarodowych ekspertów, dlatego czuję się w pewnym sensie zwolniony z ich ponownej oceny.

Jak wspomniałem wcześniej, jedyna istotna uwaga z mojej strony dotyczy pierwszego z celów pracy, który nie koresponduje wprost z wnioskami. Wydaje się, że charakterystykę grupy Autor zawarł w metodyce badania a analiza poszczególnych wskaźników została przeprowadzona w podrozdziale wyniki. Wystarczające byłoby zatem wykreślenie tego punktu z podrozdziału cele.

Oczekiwał bym również odniesienie się do problemu przecieków około zastawkowych po operacjach TAVI i ewentualnego ich wpływu na występowanie małopłytkowości. Wiemy, że ilość przecieków około zastawkowych związanych z metodą TAVI jest istotnie wyższa niż w przypadku klasycznych operacji AVR. Nie udało mi się odszukać w pracy pooperacyjnych danych ultrasonograficznych odnoszących się do występowania przecieków około zastawkowych w grupie operowanych chorych a jeżeli takowe obserwowano, czy były one poddane analizie wieloczynnikowej?

Chciałbym podkreślić, że uwagi te, nie umniejszają wartości pracy.

Przedstawiona praca spełnia ponadto przewidziane ustawowo wymogi dotyczące stopni i tytułów naukowych w związku z czym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim

w Białymstoku o dopuszczenie lekarza medycyny Macieja Mitrosza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Składam jednocześnie wniosek o wyróżnienie pracy a argumenty przemawiające za wnioskiem przedstawiam w pierwszej części konkluzji.

Dr hab. n. med. Marek Cisowski

Katowice, 31. 01. 2018