



KLINICZNY ODDZIAŁ ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII

SPSK NR 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-090 LUBLIN,
Tel. 81-724-43-32 Fax 81-724-45-50 E-mail oddzial.anesteziologii@spsk4.lublin.pl

Lublin 2024-03-04

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Igora Karolaka pt.:

*„Zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego (kanrenoinianu potasu)
w leczeniu zwłóknienia płuc związanego z zakażeniem SARS-CoV-2”*

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Igora Karolaka pt.: *„Zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego (kanrenoinianu potasu) w leczeniu zwłóknienia płuc związanego z zakażeniem SARS-CoV-2”*, jest ciekawą analizą naukową zastosowania popularnego leku moczopędnego w terapii infekcji wirusem SARS-CoV-2 jako środka o potencjalnym działaniu hamującym zwłóknienie płuc, wklajającym proces zdrowienia płuc po infekcji.

Dysertacja napisana jest w sposób typowy dla tego rodzaju prac, z zachowanym układem rozdziałów. Analiza danych poparta jest 9 rycinami oraz 16 tabelami dokumentującymi uzyskane przez Doktoranta wyniki. Pracę kończy streszczenie w języku polskim i angielskim. Przedstawioną mi do oceny dysertację czyta się dobrze i nie budzi ona większych zastrzeżeń, a uwagi o charakterze redakcyjnym nie zmieniają końcowej oceny.

Rozprawę rozpoczyna czytelny spis treści, dokładnie odwzorowujący wszystkie części pracy. Załączone zestawienie skrótów użytych w pracy koresponduje ze skrótami użytymi w pracy, co jest niezwykle przydatne, ponieważ nie wszystkie skróty są w pełni rozwinięte w dalszych częściach rozprawy (np. TMPRSS2).

Wstęp pracy wprowadza czytelnika w zagadnienia początków pandemii COVID-19, które pomimo krótkiej przecież historii, warto przypomnieć. Doktorant przedstawia główne objawy wywoływane przez wirusa SARS-CoV-2, szczególnie w kontekście najcięższego powikłania, jakim jest zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Warto wyróżnić ciekawą część odnoszącą się do eksperckiej dyskusji naukowców nad kryteriami diagnostycznymi ARDS z uwzględnieniem zalet i kontrargumentów, pozwalając na poszerzenie wiedzy czytelnika na ten temat. Doktorant w następnej części omawia przewlekłe następstwa COVID-19 ze

szczególным uwzględnieniem procesów włóknienia płuc na tle innych objawów choroby. Jak podkreśla autor rozprawy, diagnostyka włóknienia płuc może być problematyczna, tym bardziej należy podkreślić zwięzły i systematyczny zestaw metod diagnostycznych, obejmujących połączenie metod spirometrycznych, radiologicznych, laboratoryjnych i czynnościowych. W trakcie analizy tej części nasunęły się dwie uwagi, które poddaję pod rozwagę Doktorantowi:

1. Strona 17. – „Wynikiem zakażenia wirusem SARS-CoV1 na całym świecie było ponad 8000 przypadków i 900 zgonów.” Będąc precyzyjnym, w załączonym źródle cytowania [53] nie wskazano na szczegółowy podtyp wirusa 1 lub 2, a dokładna liczba zgonów podawanych przez autorów wg odnalezionego przeze mnie źródła wynosi 774, a nie 900.
2. Strona 23. – Autorzy powołują się na pracę Khalifa i wsp. Opisujących możliwość zastosowania licznych substancji pochodzenia naturalnego o działaniu przeciwwirusowym bez podawania konkretnych przykładów. Być może warto było by wspomnieć w tej części o możliwości skutecznego zastosowania np.: ksantohumolu u chorych w ciężkim stanie ogólnym w przebiegu COVID leczonych w OIT.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione precyzyjnie po przedstawieniu czytelnej hipotezy badawczej i nie wymagają komentarza.

W pierwszej części rozdziału „Materiały i metody” Doktorant zawarł informację o rejestracji badania w bazie badań klinicznych *ClinicalTrials.gov*, co podnosi wartość przedstawionego materiału badawczego w kontekście również możliwości opublikowania wyników pracy w wysoko punktowanym czasopiśmie naukowym. Następnie przedstawiono opis badanej grupy chorych. Załączone kryteria włączenia i wyłączenia są czytelne, aczkolwiek przedstawiając w punkcie 4. kryteriów włączenia odnoszącym się do czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności w przebiegu COVID-19, być może warto by było oprzeć się na doniesieniach z piśmiennictwa potwierdzających taki wybór czynnika ryzyka. Przedstawienie procesu interwencyjnego w postaci tabeli oraz diagramu CONSORT znacznie ułatwia analizę zamieszczonego materiału. W przypadku późniejszej publikacji, poddaję do rozważenia dołączenie ogólnego opisu schematów terapii oddechowej w przebiegu hospitalizacji pacjentów poddanych badaniu. Jeżeli jest to badanie jednośrodkowe, nie powinno to stwarzać problemu, a wzbogaciłoby wartość opisu metod terapeutycznych. Metody gromadzenia danych są wyjaśnione satysfakcjonująco, zwraca uwagę szczególnie przejrzyste omówienie schematu oceny USG płuc i testu marszowego. Biorąc pod uwagę, że praca będzie analizowana przez szerszy zakres odbiorców nie związanych z intensywną terapią, wydaje się, że korzystne mogłoby się okazać zamieszczenie w tekście również opisu innych stosowanych narzędzi badawczych, np.: Klinicznej Skali Kruchości, czy *Total Fibrosis Score*. Punkty

końcowe badania są przejrzyste. Niezwykle wartościowe wydaje się zamieszczenie przez Doktoranta rozszerzonego omówienia względów etycznych prowadzonego badania, wykraczające poza standardowe odniesienie się do standardowej wzmianki o numerze zgody miejscowej Komisji Bioetycznej. Przedstawiony przez Autora schemat analizy statystycznej nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki badań przedstawiono czytelnie z podstawowym omówieniem danych zawartych szczegółowo w tabelach i przedstawionych na rycinach. Nie mniej jednak wkrađło się w tę część kilka nieprawidłowości oraz wątpliwości interpretacyjnych, które z obowiązku muszą przedstawić poniżej.

1. Strona 37. – legenda tabeli nr 3: tłumaczenie ASA jest niepoprawne – zamiast *American Society of Anesthesiologists* widnieje *American Society of Anesthesiology* z odpowiednim tłumaczeniem polskim. W załączonym wykazie skrótów na stronie 9 widnieje prawidłowe rozwinięcie skrótu.
2. W tabeli nr 5. widnieje dysproporcja pomiędzy liczbą pacjentów zażywających kwas acetylosalicylowy w grupach (większa liczba pacjentów zażywających lek była w grupie placebo). Co prawda analiza statystyczna nie wykazała różnicy, ale w tak małych grupach uczestników badań $p=0,053$ jest wartością graniczną, która wymagałaby komentarza w wynikach i w dyskusji.
3. Strona 39. – tabela nr 8 pozbawiona jest danych, aczkolwiek interpretacja wyniku znajduje się w tekście. Przedstawiona na tej stronie rycina nr 3 w wykazie rycin widnieje na stronie 40.
4. Strona 43. – tabela nr 14 nie jest ujęta w wykazie tabel. Podobnie do sytuacji z graniczną wartością p dla zażywania kwasu acetylosalicylowego, być może wynik $p=0,051$ dla odsetka komórek CD4 wymagałby dodatkowego komentarza.
5. Strona 47. – brak konsekwencji w nazewnictwie skali NEWS: w rozdziale poświęconym metodologii i dyskusji użyto skali NEWS2, podczas gdy w opisie wyników podawana jest skala NEWS. Różnica jest istotna, ponieważ nie są to skale równoważne (NEWS2 jest skalą nowszą, rekomendowaną przez brytyjski *National Health Service*).

Wymienione powyżej punkty nie wpływają jednak na pozytywną ocenę tej części rozprawy doktorskiej.

Dyskusja przedstawionych wyników jest bardzo wartościową częścią tej dysertacji. W klarowny sposób Doktorant odnosi się do charakterystyki badanej populacji i osiągniętych wyników. Co ważne, Doktorant potrafi również krytycznie odnieść się do ograniczeń swojej pracy naukowej, które, w związku z charakterem pracy, były niemożliwe do ominięcia.

Wnioski wynikające z pracy precyzyjnie odnoszą się do postawionych celów, chociaż brakuje w tej części krótkiego jednoznacznego odniesienia się po przedstawionej w rozdziale 2.1. hipotezy badawczej projektu. Przedstawione przez Doktoranta podsumowanie wniosków jest cennym dodatkiem zwięźle odnoszącym się do rozbudowanego rozdziału wniosków. Doktorant nie stwierdził różnic pomiędzy grupami w zakresie analizowanych parametrów. Nie mniej jednak, w badaniach naukowych brak występowania określonych zależności jest także wynikiem, który należy odpowiednio zinterpretować, co zostało satysfakcjonująco przedstawione w przedłożonej mi do oceny dysertacji.

Rozprawa doktorska lek. med. Igora Karolaka zawiera streszczenia w języku polskimi i angielskim. Zamieszczone „Streszczenie” jest syntetycznym opisem założenia i celu badań, ich metodyki, wyników oraz wyciągniętych z badań wniosków. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że rozdział ten jest jedną z najważniejszych części pracy, gdyż ma na celu zachęcenie czytelnika do przeczytania danej pracy. Przedstawione streszczenia syntetycznie przedstawiają całość Dysertacji i nie budzą moich zastrzeżeń.

Wartościową częścią rozprawy jest zgromadzone 217 pozycji piśmiennictwa zacytowane przez Doktoranta. Zdecydowana większość została opublikowana w ostatnich trzech latach, co wskazuje na aktualność problemu klinicznego i naukowego. Cytowane pozycje piśmiennictwa są starannie ułożone w kolejności cytowania według jednolitego schematu.

W kończącym spisie tabel brakuje wykazania tabeli nr 14, spis rycin jest kompletny, aczkolwiek odniesienie się do ryciny 3 powinno wskazywać na stronę 39., a nie 40., co wskazano już we wcześniejszej części recenzji.

Podsumowując: przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Igora Karolaka pt.: „Zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego (kanrenoinianu potasu) w leczeniu zwłóknienia płuc związanego z zakażeniem SARS-CoV-2”, jest bardzo ciekawą, poruszającą niezwykle ważny i trudny temat, a także posiadającą pilotażowy charakter pracą. Całość dysertacji oceniam wysoko. Rozprawa ta pomimo niedociągnięć jest napisana prawidłowo z zachowanym układem charakterystycznym dla tego rodzaju dysertacji i spełnia wszystkie warunki określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022 poz. 574 z późniejszymi zmianami). W związku z powyższym zwracam się z uprzejmą prośbą o dopuszczenie lek. med. Igora Karolaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na innowacyjność przedstawionego materiału naukowego wnoszę do Wysokiej Rady o wyróżnienie Autora tej rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku

Dr hab. n. med. Włodzimierz Płotek
specjalista w anestezjologii
i intensywnej terapii
NPW7 5954194