

Dr hab. n. med. Anna Zakrzewska prof. UM

Łódź, 11 maja 2022

Klinika Otolaryngologii Audiologii i Foniatrii Dziecięcej

Katedry Pediatrii Zabiegowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. med. Anny Gorzelnik pt.: Znaczenie choroby von Willebranda w ocenie ryzyka powikłań krwotocznych po adenotonsillectomii i adenotomii u dzieci.

Promotor: dr hab. n.med. Lidia Zawadzka-Głós

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Operacje migdałków podniebiennych i gardłowego należą do najczęściej wykonywanych zabiegów operacyjnych u dzieci a więc istotnym problemem jest częstość możliwości pojawienia się różnych problemów zdrowotnych wynikających z faktu dokonania urazu operacyjnego. Dobrze zbadane i opisane w literaturze jest zagadnienie oceny wpływu wybranych parametrów na częstość wystąpienia powikłań krwotocznych po zabiegach laryngologicznych u dzieci. Badania te jednak dotyczyły dzieci operowanych bez wcześniejszego rozpoznania skazy krwotocznej. Biorąc pod uwagę częstość występowania różnych skaz krwotocznych, w tym choroby von Willebranda, w populacji oraz zazwyczaj przypadkowe rozpoznawanie tej choroby u dzieci, wywiad medyczny powinien koniecznie uwzględniać ocenę ryzyka krwawień u dziecka kierowanego do zabiegu operacyjnego. Jest to zgodne z podstawową zasadą chirurgii dotyczącą bezpieczeństwa pacjenta zarówno w przygotowaniu do operacji jak i niezbędnego zaopatrzenia śród- i pooperacyjnego.

Podjęte przez lek.med Annę Gorzelnik badania są bardzo ważne dla zapewnienia pełnego bezpieczeństwa dzieciom, u których operacje migdałków gardłowego i podniebiennych są bardzo często wykonywanym zabiegiem operacyjnym.

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej, poza umieszczeniem na początku pracy spisu tabel oraz rycin i wykresów co w rzeczywistości jest koncepcją bardzo praktyczną. Zawarta jest na 102 stronach obejmujących 12 rozdziałów, łącznie ze streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz zestawieniem piśmiennictwa. Proporcje poszczególnych rozdziałów przedstawionej pracy są prawidłowo zestawione. Jedyna uwaga dotyczy wyjaśnienia skrótu NALT który oznacza tkankę

limfatyczną nosogardła a nie nosa, natomiast używane jest określenie tkanka limfatyczna związana z błoną śluzową nosa.

Streszczenie w sposób czytelny wyjaśnia cel przeprowadzonych badań, którym jest wyjaśnienie istnienia potencjalnego związku pomiędzy zaburzeniami w obrębie VWF:Ag i czynnika VIII a częstością pooperacyjnych powikłań krwotocznych. Przedstawia utworzone grupy badawcze: pierwszą obejmującą 42 dzieci z rozpoznaniem vWD zakwalifikowanych do operacji z powodu przerostu migdałka gardłowego lub/i podniebiennych, drugą obejmującą 43 dzieci z rozpoznaną hipoprokonwertynemią. Trzecia grupa obejmuje dzieci u których przed operacją nie stwierdzano zaburzeń krzepnięcia natomiast zabieg AT lub ATT powikłany był krwawieniem z nosogardła wymagającym zaopatrzenia tamponadą tylną. Grupa czwarta obejmowała 92 pacjentów u których wykonano adenotomie lub adenotonsillotomie bez wystąpienia krwawienia z nosogardła wymagającego koniecznego zaopatrzenia.

W przeprowadzonych analizach potwierdzono istotne znaczenie związku wieku pacjentów z ryzykiem wystąpienia krwawienia z nosogardła wymagającego zaopatrzenia tamponadą tylną. Ustalono że wzrost wieku o kolejny rok powoduje wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia krwawienia o 14,6%. Istotnym wynikiem przeprowadzonych badań jest ustalenie tylko przeciętnych wartości znaczenia czynników takich jak wiek, APTT, oraz INR w stworzonym przez doktorantkę wieloczynnikowym modelu badawczym. Uzyskane wyniki prowadzą do trzech najistotniejszych wniosków z 5 sformułowanych: czyli ustalenia że vWD podobnie jak hipoprokonwertynemia zwiększa ryzyko poważnych powikłań krwotocznych, oraz że na wystąpienie istotnego krwawienia ma wpływ wiek pacjenta chorującego na vWD lub hipoprokonwertynemię a także, co jest bardzo ważne w codziennej praktyce lekarskiej podkreśla znaczenie konieczności zebrania dokładnego wywiadu i wykonania podstawowych badań laboratoryjnych przed przeprowadzeniem operacji.

Wstęp zawiera wyczerpujące informacje na temat fizjologii jak i patologii migdałków, a co jest z tym związane konieczności podjęcia decyzji o leczeniu operacyjnym. Przedstawia także zagadnienia różnego pochodzenia skaz krwotocznych i problemów klinicznych z nich wynikających, szczególnie w aspekcie konieczności wykonania zabiegów operacyjnych takich jak AT czy ATT. Szczególnie istotnym problemem ze względu na częstość występowania, około 1%, jest choroba von Willebranda której zdiagnozowanie i właściwe postępowanie okołoperacyjne umożliwia minimalizowanie powikłań krwotocznych u pacjentów. Ponieważ dotychczasowe obserwacje wskazują na możliwość związku pomiędzy zaburzeniami w obrębie VWF:Ag i czynnika VIII a częstością powikłań pooperacyjnych, przedstawione zagadnienia stały się podstawą oceny przez doktorantkę choroby von Willebranda w aspekcie powikłań krwotocznych po adenotomii i adenotonsillektomii u dzieci.

Celem podjętej pracy stała się ocena ryzyka powikłań krwotocznych jakie mogą wystąpić u dzieci z vWD po wykonanej adenotomii lub adenotonsillotomii. W tym celu przeprowadzono : ocenę częstości występowania istotnego krwawienia pooperacyjnego u dzieci z vWD po ATT i AT; dokonano analizy częstości występowania istotnego krwawienia pooperacyjnego u dzieci z vWD w porównaniu z hipoprokonwertynemią po ATT i AT, przeprowadzono analizę wpływu wybranych parametrów biochemicznych i klinicznych na częstość wystąpienia poważnych powikłań krwotocznych po ATT i AT u dzieci bez stwierdzonych przed zabiegiem zaburzeń krzepnięcia oraz dokonano określenia predyktorów wystąpienia krwawienia wymagającego założenia tamponady tylnej.

Rozdział Materiał zawiera przejrzystą charakterystykę ustalonych trzech grup badawczych dzieci u których występowały krwawienia pooperacyjne wymagające zaopatrzenia oraz grupy porównawczej która stanowiły dzieci u których nie wystąpiły istotne krwawienia po dokonanej adenotomii lub adenotonsillektomii.

W przedstawieniu metod badań na szczególną uwagę zasługuje właściwe przygotowanie grup badawczych nie tylko po względem analizowanego problemu klinicznego ale także liczebności umożliwiających przeprowadzenie prawidłowej oceny – wykorzystano w tym celu metode Fleissa dla badań kliniczno-kontrolnych z niezależnymi grupami. Całość przeprowadzonej analizy statystycznej zrealizowano z zachowaniem wszelkich wymogów doboru testu do rodzaju badanej zmiennej.

Szczególnie przeprowadzenie analizy regresji logistycznej oraz ocena zdolności predykcyjnych poprzez analizy krzywych ROC jest forma bardzo przemyślanego badania, co zasługującego na podkreślenie.

Wyniki badań zawierają szczegółowe przedstawienie wszystkich analizowanych parametrów w trzech grupach badawczych: pierwszej obejmującej dzieci z vWD, drugiej -dzieci z hipoprokonwertynemią , oraz dzieci u których z powodu krwawienia po operacji zaistniała konieczność założenia tamponady tylnej oraz grupie kontrolnej obejmującej pacjentów bez nasilonego krwawienia po A lub TA.

Możliwość porównania wyników ułatwiło przedstawienie ich w 12 tabelach i trzech rycinach.. Podsumowaniem analizy wyników jest dokonanie oceny wpływu badanych czynników na wstąpienie krwawienia wymagającego zaopatrzenia celem oceny zdolności predykcyjnej zbudowanego modelu wieloczynnikowego jako predyktora wystąpienia krwawienia z nosogardła wymagającego założenia tamponady tylnej. Jedynym a potwierdzonym czynnikiem był wiek pacjentów. Przeprowadzona ocena zdolności predykcyjnych analizowanych zmiennych wykazała tylko przeciętną wartości zdolności predykcyjnych.

Na podstawie przeprowadzonych badań wysnuto 5 wniosków z których trzy mają bardzo istotną wartość praktyczną.

W rozdziale dyskusja doktorantka przeprowadziła analizę wyników badań własnych w odniesieniu do badań innych autorów. Podstawowym problem jest fakt że, zarówno w opinii innych badaczy jak i na podstawie badań doktorantki, nie potwierdza się hipoteza o badaniach laboratoryjnych jako dobrych predyktorach krwawienia po operacji usunięcia migdałka gardłowego i lub podniebiennych. W związku z tym wielu autorów skazuje na konieczność wykonywania przesiewowych badań układu krzepnięcia przed planowaną operacją (albowiem podstawowe testy krzepnięcia mogą nie być wydłużone w skazach takich jak niektóre postacie typu 1 i 2 vWD, łagodne posracie hemofilii, niedobór cz XIII oraz niektóre dysfibrynogenemie). Natomiast podstawowym założeniem powinno być ustalenie że każde krwawienie uważane za nadmierne, opóźniające wypis, oraz wymagające leczenia wspomagającego powinno być wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki w kierunku skazy krwotocznej. Jest to tym bardziej ważne że pomimo ustalonych trzech kryteriów diagnostycznych obejmujących: potwierdzone rozpoznanie vWD u członka rodziny, dodatniego wywiadu krwotocznego oraz niskiego poziomu vWD kryteria te nie zawsze współistnieją.

Istotnym, bardzo ważnym wynikiem przeprowadzonych badań jest udowodnienie wartości, w ocenie statystycznej, znaczenia wieku pacjenta jako istotnego czynnika wpływającego na ryzyko wystąpienia krwawienia.

Podsumowaniem przeprowadzonych badań doktorantki jest ocena znaczenia niedoborów FVII oraz vWD w częstości występowania krwawień po operacjach. Potwierdzono to podsumowaniem iż tamponada tylna zakładana była u pacjentów bez skazy krwotocznej w 0,84%, natomiast u 2,3% pacjentów z hipoprokonwertynemiami w porównaniu do 4,76% pacjentów z vWD. Bardzo istotne są sugestie doktorantki dotyczące konieczności długoterminowych obserwacji chorych po AT lub ATT z masywnym krwawieniem wymagającym założenia tamponady tylnej. Na podstawie ustaleń zasad organizacji opieki pooperacyjnej pacjenci po wygojeniu miejsca operowanego są kierowani do Poradni Hematologicznych i często informacje dotyczące diagnostyki i dalszego postępowania nie docierają do operatorów. Stąd sugestia o konieczności współpracy z ośrodkami hematologicznymi. Podobnie jak w przypadku braku rutynowego wykonywania testu z desomopresyną, ważnego dla przygotowania przedoperacyjnego, przez ośrodki inne niż hematologiczne. Stąd bardzo ważna sugestia doktorantki dotycząca współpracy z ośrodkami hematologicznymi w zakresie prowadzenia dalszych badań diagnostycznych w populacji chorych z vWD.

Szczegółowe porównanie uzyskanych wyników własnych z badaniami i wynikami uzyskanymi przez innych autorów wskazuje na fakt dobrej znajomości literatury w zakresie analizowanych problemów.

Należy podkreślić, że piśmiennictwo zawiera 102 pozycje, z których większość dotyczy ostatnich 10 lat, a starsze pozycje przedstawiają istotne informacje o skazach krwotocznych i problemach operacyjnych. Dobór piśmiennictwa świadczy o dużej znajomości zagadnienia i dociekliwości prowadzonej analizy.

Oceniana praca zawiera istotne, dobrze zaplanowane i opracowane badanie stanowiąc wartościowy i oryginalny dorobek naukowy. Na uwagę zasługuje fakt, że Doktorantka zachowuje konieczny dla prawidłowej interpretacji wyników badań krytycyzm dotyczący tworzenia wniosków. Badania przedstawione w pracy przeprowadzono zgodnie z postawionym celem, z dużą starannością i zainteresowaniem problemami zdrowotnymi pacjentów.

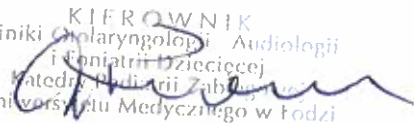
Uzyskane wyniki są bardzo dobrze udokumentowane, prawidłowo zanalizowane i zinterpretowane oraz doskonale opracowane statystycznie. Zwraca uwagę posługiwanie się poprawną formą językową oraz bardzo starannie opracowaną stroną edytorską pracy. Oceniana praca w pełni odpowiada warunkom stawianym rozprawom doktorskim.

Po przedstawieniu oceny przedłożonej mi pracy, mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Anny Gorzelnik do dalszych etapów przewodu doktorskiego, wnioskując jednocześnie o wyróżnienie ocenianej pracy.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z póź.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę-Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce(Dz.U.z 2018r. poz.1669 z póź.zm.)

dr hab. n. med. Anna Zakrzewska prof. UM w Łodzi

KIEROWNIK
Kliniki Otolaryngologii, Audiologii
i Foniatry Dziecięcej
Katedry Audiologii Zaburzeń
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi



dr hab. n. med. Anna Zakrzewska
Profesor UM w Łodzi