



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

Prof. dr hab. med. Wojciech Szczeklik

Kraków, dnia 16 sierpnia 2023 r.

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medium

Kierownik Zakładu Intensywnej Terapii i Medycyny Okołożabiegowej

RECENZJA

pracy doktorskiej lek. Macieja Tyszko

„Znaczenie bariery jelitowej w sepsie – ocena niedokrwienia jelit u pacjentów septycznych na podstawie wybranych biomarkerów.”

wykonana na podstawie pisma od prof. dr hab. Agnieszki Hałoń,
Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów
Śląskich we Wrocławiu z dnia 19 maja 2023 roku

Sepsa, czyli zagrażająca życiu dysfunkcja krytycznych dla życia narządów spowodowana jest rozregulowaną odpowiedzią organizmu na zakażenie. Stanowi ona globalne zagrożenie zdrowotne, bowiem rocznie choruje na nią około 50 milionów osób, z których 11 milionów umiera. Mimo jej powszechności, niezmiennie od wielu lat stanowi ona wyzwanie diagnostyczne dla klinicystów. Trudno jest przewidzieć, u którego z pacjentów dojdzie do samoograniczenia się infekcji, a kto rozwinie objawy septyczne zagrażające życiu.

Układ pokarmowy jest jednym z narządów często zajętych w przebiegu sepsy, lecz objawy związane z zajęciem układu pokarmowego są stosunkowo niespecyficzne i mogą być łatwo przeoczone. Uważa się, że prawidłowy fizjologiczny skład flory bakteryjnej układu pokarmowego odgrywa kluczową rolę ochronną organizmu ludzkiego przed sepsą.



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Zaburzenia bariery jelitowej mogą przyczyniać się do pogorszenia stanu pacjenta, choć ten aspekt nadal nie jest w pełni zrozumiały. Brakuje też udokumentowanych w praktyce markerów, które mogłyby wskazywać na rozwijające się zmiany w przewodzie pokarmowym. Temat uszkodzenia bariery jelitowej w sepsie oraz próbę zbadania markerów, które na nią wskazują, podejmuje w swojej rozprawie doktorskiej lekarz Maciej Tyszko.

Dysertacja powstała pod kierownictwem promotor: pani dr hab. n. med. Barbary Adamik, z Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Praca składa się dwóch monotematycznych publikacji, w których to obu doktorant jest pierwszym autorem:

1. Tyszko M, Lipińska-Gediga M, Lemańska-Perek A, Kobylińska K, Goździk W, Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients. *Pathogens*. 2022; 11(12):1526. (IF: 4,53; MNiSW: 100)
2. Tyszko M, Lemańska-Perek A, Śmiechowicz J, Tomaszewska P, Biecek P, Goździk W, Adamik B. Citrulline, Intestinal Fatty Acid-Binding Protein and the Acute Gastrointestinal Injury Score as Predictors of Gastrointestinal Failure in Patients with Sepsis and Septic Shock. *Nutrients*. 2023; 15(9):2100. (IF: 6,71; MNiSW: 140)

Publikacje te zostały zebrane w jedną całość, przedstawioną w formie spójnego tematycznie opracowania zawierającego wstęp, założenia i cele pracy oraz krótkie omówienie załączonych publikacji i streszczenie w wersji polskiej oraz angielskiej.

We wstępie doktorant przedstawia podstawowe informacje na temat sepsy oraz zajęcia w jej przebiegu przewodu pokarmowego oraz podsumowuje wiedzę na temat dwóch biomarkerów białkowych: cytruliny oraz I-FABP, które badał w swojej pracy doktorskiej.



UNIwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Następnie przechodzi do przedstawienia celów pracy. Cele te dotyczą: 1) analizy zmian stężeń wybranych biomarkerów uszkodzenia bariery jelitowej w grupie pacjentów septycznych leczonych na oddziale intensywnej terapii (OIT), 2) zbadanie zależności między stężeniami biomarkerów a ciężkością stanu klinicznego 3) ocenę przydatności oznaczonych biomarkerów uszkodzenia bariery jelitowej do przewidywania rokowania.

W pierwszej prezentowanej publikacji doktorant badał zmiany stężenia biomarkerów specyficznych dla uszkodzenia układu pokarmowego (cytrulinę i I-FABP) u pacjentów chorych na COVID-19 leczonych na OIT. Materiał biologiczny zabezpieczony był w kilku punktach podczas hospitalizacji, co zwiększa czułość metody diagnostycznej i daje lepszy wgląd w dynamikę przebiegu choroby i przydatność ocenianych testów. Do badania włączono 40 chorych u wszystkich dodatkowo oceniając skalę dysfunkcji żołądkowo-jelitowej AGI.

Wyniki wskazują, że pomiary stężenia I-FABP we krwi były znacznie wyższe u pacjentów którzy zmarli w porównaniu do osób, które przeżyły. Poziom cytruliny nie różnił się między grupami. Doktorant wskazuje na potencjalne zastosowanie oznaczenia I-FABP jako markera niepomyślnego rokowania u chorych z COVID-19 będących w stanie krytycznym. Z pewnością obserwacja ta jest ciekawa, równocześnie patrząc na licznosc badanych grup (17 vs 23 chorych) z pewnością do wyników tych należy podejść z dużą ostrożnością i potraktować raczej jako ciekawą obserwację, która może być punktem wyjścia do dalszych badań na szerszą skalę. Korzystając z okazji chciałem zapytać Doktoranta dlaczego jego zdaniem poziomy I-FABP, które początkowo różnią się pomiędzy grupą pacjentów, którzy zmarli względem tych którzy przeżyli, zrównują się od czwartego dnia?



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM

Druga praca opublikowana w *Nutrients* ma podobną metodologię co wcześniej omawiana publikacja, ale biomarkery oznaczane były w grupie chorych przyjętych do OIT z powodu sepsy lub wstrząsu septycznego o etiologii bakteryjnej. Do badania włączono 58 pacjentów.

Autorzy konkludują, że wyższa ocena w skali AGI, razem ze zmniejszonym stężeniem cytruliny we krwi są związane z ryzykiem rozwinięcia niewydolności żołądkowo-jelitowej w trakcie pobytu w OIT. Po przeczytaniu obu bardzo interesujących prac nasuwają mi się dwa pytania – czy etiologia zakażenia (wirusowa vs bakteryjna) zdaniem Doktoranta ma wpływ na stężenia oznaczanych biomarkerów, jak różnią się te pomiary między kohortami z obu badań? Drugie pytanie dotyczy przydatności klinicznej oznaczeń I-FABP i cytruliny – czy powinniśmy już teraz o tym myśleć, czy jest na to jeszcze za wcześnie?

Podsumowując przedstawiona mi do recenzji praca doktorska jest na dobrym poziomie, a tematyka podjętego zagadnienia jest bardzo aktualna. Pytania i uwagi wynikają wyłącznie z ciekawości recenzenta i w niczym nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy. Interesujące wyniki dają podłoże do kolejnych badań, co mam nadzieję doktorant uczyni.

Dokonując ogólnej oceny rozprawy stwierdzam, że ma ona charakter nowatorski, oraz że została bardzo dobrze zaplanowana i wykonana przy pomocy starannie dobranych metod. Wyniki opracowane zostały z zastosowaniem prawidłowych analiz statystycznych i zaprezentowane w postaci czytelnej i spójnej, a także opublikowane w dobrych czasopismach naukowych w swojej dziedzinie.

W związku z powyższym, uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia formalne wymagania stawiane pracy doktorskiej, określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy



UNIwersytet JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

z dnia 20 lipca 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2018 r. poz. 1668)”.
Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek.
Macieja Tyszko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę oryginalny

charakter pracy oraz fakt, że ukazała się ona drukiem w czasopiśmie naukowym o wysokich
współczynnikach oddziaływania (IF łączny 11,2) wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Osrodek Intensywnej Terapii
i Medycyny Okołozybiogowej UJ CM

prof. dr hab. Wojciech Szczeklik
kierownik