



**SAMODZIELNA PRACOWNIA
REHABILITACJI NEUROLOGICZNEJ
UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE**
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Joanna Ilzecka
e-mail: joanna.ilzecka@umlub.pl

R E C E N Z J A

pracy lek. Marty Swarowskiej-Skuzy pt. *Prognostic significance of hyperfibrinogenemia in ischemic stroke patients* przedstawionej jako rozprawa na stopień doktora.

Udary niedokrwienne mózgu poprzez swoje niekorzystne następstwa w postaci inwalidztwa lub śmierci wciąż stanowią istotny problem medyczny i społeczny. Praca doktorska – *Znaczenie prognostyczne hiperfibrinogenemii u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu* – wpisuje się w zakres badań obejmujących powyższą jakże istotną tematykę.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska obejmuje cykl trzech anglojęzycznych publikacji stanowiących artykuły oryginalne, spełniających kryterium publikacji monotematycznych.

Praca doktorska składa się z bardzo dokładnie i estetycznie opracowanych 29 stron zawierających dziewięć rozdziałów. Rozdział I obejmuje *Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską*, rozdział II – *Wstęp*, rozdział III – *Cele pracy*, rozdział IV – *Teksty opublikowanych prac naukowych będących podstawą pracy doktorskiej*, rozdział V – *Streszczenie*, rozdział VI – *Summary*, rozdział VII – *Podsumowanie*, rozdział VIII – *Piśmiennictwo*, rozdział IX – *Oświadczenia współautorów*.

W rozdziale I Doktorantka wymienia następujące publikacje stanowiące Jej rozprawę doktorską:

1. Marta Swarowska, Aleksandra Janowska, Agnieszka Polczak, Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec, Joanna Pera, Agnieszka Słowik, Tomasz Dziedzic. The sustained increase of plasma fibrinogen during ischemic stroke predicts worse outcome independently of baseline fibrinogen level. *Inflammation* (2014) 37: 1142-1147

2. Marta Swarowska, Agnieszka Polczak, Joanna Pera, Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec, Agnieszka Słowik, Tomasz Dziedzic. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2014) 38: 517-521
3. Marta Swarowska, Antoni Ferens, Joanna Pera, Agnieszka Słowik, Tomasz Dziedzic. Can prediction of functional outcome after stroke be improved by adding fibrinogen to prognostic model? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (2016) 25: 2752-2755

Należy podkreślić, że Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich trzech publikacji. Omawiane publikacje ukazały się w recenzowanych czasopismach międzynarodowych posiadających współczynnik wpływu Impact Factor (IF), znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). Prace stanowiące rozprawę doktorską były więc już wcześniej zrecenzowane i zostały wydrukowane w wysokiej rangi czasopismach naukowych co świadczy o tym, że publikacje są wartościowe i prezentują wysoki poziom naukowy.

Następny rozdział pracy oznaczony przez pomyłkę I zamiast II (zgodnie ze *Spisem Treści*) stanowi jednostronicowy *Wstęp*, w którym Doktorantka przybliży czytelnikowi rolę fibrynogenu oraz rokownicze znaczenie hiperfibrinogenemii w udarze niedokrwiennym mózgu. Krótki *Wstęp* pozwala na zrozumienie przedstawionego przez Doktorantkę celu pracy.

Rozdział III stanowią trzy wyodrębnione cele pracy doktorskiej: określenie, czy wzrost stężenia fibrynogenu w osoczu w ciągu pierwszych 2 tygodni udaru niedokrwiennego mózgu wiąże się z niekorzystnym rokowaniem funkcjonalnym, niezależnie od poziomu fibrynogenu mierzonego przy przyjęciu do kliniki, określenie, czy podwyższone stężenie fibrynogenu we krwi w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu jest niezależnym czynnikiem prognostycznym długoterminowego ryzyka zgonu oraz określenie, czy dołączenie fibrynogenu do modelu statystycznego poprawia jego zdolności predykcyjne odnośnie rokowania funkcjonalnego u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Powyższe cele pracy zostały sformułowane prawidłowo i są jak najbardziej uzasadnione.

W rozdziale IV Doktorantka przedstawia teksty opublikowanych prac naukowych będących podstawą Jej pracy doktorskiej.

Publikacja 1: Marta Swarowska, Aleksandra Janowska, Agnieszka Polczak, Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec, Joanna Pera, Agnieszka Słowik, Tomasz Dziedzic. The sustained

increase of plasma fibrinogen during ischemic stroke predicts worse outcome independently of baseline fibrinogen level. *Inflammation* (2014) 37: 1142-1147

Celem pierwszego badania było określenie, czy wzrost stężenia fibrynogenu w osoczu w ciągu pierwszych 2 tygodni udaru niedokrwiennego mózgu wiąże się z niekorzystnym rokowaniem funkcjonalnym niezależnie od poziomu fibrynogenu mierzonego przy przyjęciu do kliniki. Do retrospektywnej analizy włączono dane 266 pacjentów z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu. Stężenie fibrynogenu w osoczu oznaczano w 1, 7 i 14 dobie hospitalizacji. Rokowanie funkcjonalne oceniano w 30 dobie po udarze za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina. Utrwalony wzrost stężenia fibrynogenu stwierdzono u 16,9% pacjentów. Był on związany ze zmniejszoną szansą na wystąpienie korzystnego rokowania funkcjonalnego. Związek ten pozostał istotny statystycznie po uwzględnieniu w modelu wieku, stopnia ciężkości deficytu neurologicznego przy przyjęciu, hiperglikemii, zapalenia płuc oraz wyjściowego stężenia fibrynogenu. Wyniki badania sugerują, że utrwalony wzrost stężenia fibrynogenu w ciągu pierwszych 2 tygodni od momentu wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu związany jest z niekorzystnym rokowaniem funkcjonalnym, niezależnie od stężenia fibrynogenu stwierdzanego w pierwszych dobach udaru.

Pierwsza anglojęzyczna publikacja obejmuje 6 stron składających się typowo ze streszczenia, wstępu, metod badań, wyników, dyskusji i piśmiennictwa. Wstęp i cel pracy zostały opracowane poprawnie. Metodyka badań, w tym zastosowane testy statystyczne są także prawidłowe. Na uwagę zasługuje duża liczba włączonych do badań pacjentów co jest mocną stroną przeprowadzonego badania. Wyniki przedstawione są przejrzysto i dokładnie w tekście, w tabeli oraz na dwóch wykresach. Dyskusja jest opracowana poprawnie, zakończona wnioskiem wynikającym z przeprowadzonego badania. Piśmiennictwo obejmuje 15 pozycji zgodnych z tematyką pracy i prawidłowo dobranych, pochodzących z czasopism międzynarodowych.

Publikacja 2: Marta Swarowska, Agnieszka Polczak, Joanna Pera, Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec, Agnieszka Słowik, Tomasz Dziedzic. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2014) 38: 517-521

Celem drugiego badania było określenie, czy podwyższone stężenie fibrynogenu we krwi w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu jest niezależnym czynnikiem prognostycznym długoterminowego ryzyka zgonu. Do retrospektywnej analizy włączono dane 736 pacjentów z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu. Stężenie fibrynogenu w osoczu mierzono

w 1 dobie hospitalizacji. Okres obserwacji wynosił do 84 miesięcy. Hiperfibrinogemie stwierdzono u 25% pacjentów. Pacjenci z hiperfibrinogemią częściej niż pacjenci z prawidłowym stężeniem fibrynogenu byli mężczyznami, przebyli w przeszłości zawał serca, mieli gorączkę w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji oraz leukocytozę przy przyjęciu. Analiza przeżycia Cox'a wykazała, że hiperfibrinogenemia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu w modelu wieku, stopnia deficytu neurologicznego przy przyjęciu, migotania przedsionków, palenia papierosów, hiperglikemii, gorączki w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji, leukocytozy oraz wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc, hiperfibrinogenemia pozostała niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu. Wyniki badania wskazują, że hiperfibrinogenemia u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu związana jest ze zwiększonym, długoterminowym ryzykiem zgonu.

Druga anglojęzyczna publikacja obejmuje 5 stron składających się ze streszczenia, wstępu, materiału i metod badań, wyników, dyskusji i piśmiennictwa. Wstęp i cel pracy zostały opracowane prawidłowo. Metodyka badań, w tym zastosowane testy statystyczne są dobrane poprawnie. Na uwagę zasługuje duża liczba włączonych do badań pacjentów co jak w przypadku badania pierwszego jest mocną stroną pracy. Wyniki przedstawione są przejrzysto i dokładnie w tekście, w dwóch tabelach oraz na wykresie. Dyskusja jest opracowana poprawnie, zakończona prawidłowo sformułowanym wnioskiem wynikającym z przeprowadzonego badania. Piśmiennictwo obejmuje 23 pozycje zgodne z tematyką pracy i prawidłowo dobrane, pochodzące z czasopism międzynarodowych.

Publikacja 3: Marta Swarowska, Antoni Ferens, Joanna Pera, Agnieszka Słowik, Tomasz Dziedzic. Can prediction of functional outcome after stroke be improved by adding fibrinogen to prognostic model? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (2016) 25: 2752-2755

Celem trzeciego badania było określenie, czy dołączenie fibrynogenu do modelu statystycznego poprawia jego zdolności predykcyjne odnośnie rokowania funkcjonalnego u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Do retrospektywnej analizy włączono dane 727 pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Rokowanie funkcjonalne oceniono w pierwszym miesiącu po udarze za pomocą zmodyfikowanej Skali Rankina. Za pomocą C-statystyki i metod rekasyfikacyjnych porównano zdolności predykcyjne dwóch modeli. Pierwszy model statystyczny zawierał stopień deficytu neurologicznego przy przyjęciu i wiek, zaś drugi model dodatkowo zawierał fibrynogen. Po uwzględnieniu w modelu wieku i stopnia nasilenia deficytu neurologicznego poziom fibrynogenu powyżej 2.95 g/L był związany z niekorzystnym rokowaniem

funkcjonalnym. Dodanie fibrynogenu do modelu statystycznego nie doprowadziło do poprawy jego zdolności predykcyjnych. C-statystyka nie wykazała różnicy między modelami statystycznymi. Autorzy wnioskują, że dodanie fibrynogenu do modelu statystycznego uwzględniającego wiek i stopień nasilenia deficytu neurologicznego nie poprawia jego zdolności predykcyjnej odnośnie rokowania funkcjonalnego pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Trzecia anglojęzyczna publikacja obejmuje 4 strony składające się ze streszczenia, wstępu, materiału i metod badań, wyników, dyskusji i piśmiennictwa. Wstęp i cel pracy zostały opracowane poprawnie. Metodyka badań, w tym zastosowane testy statystyczne są właściwie dobrane. Na uwagę zasługuje - tak jak w dwóch pierwszych publikacjach - duża liczba włączonych do badań pacjentów. Wyniki przedstawione są przejrzysto i dokładnie w tekście oraz w dwóch tabelach. Dyskusja jest opracowana poprawnie, zakończona wnioskiem wynikającym z przeprowadzonego badania. Piśmiennictwo obejmuje 16 pozycji zgodnych z tematyką pracy i pochodzących z czasopism międzynarodowych.

W rozdziale V pracy doktorskiej Doktorantka zamieszcza trzystronicowe *Streszczenie* publikacji pozwalające szybko zapoznać się z tematem i wynikami przeprowadzonych badań.

Rozdział VI – *Summary* - zawiera dwustronicowe streszczenie publikacji opracowane w języku angielskim. Należy zaznaczyć, że angielskie streszczenie dwóch pierwszych publikacji nie jest dokładnym odwzorowaniem streszczenia polskiego.

Rozdział VII obejmuje jednostronicowe *Podsumowanie*, które wymienia nowe informacje będące wynikiem przeprowadzonych przez Doktorantkę i wsp. badań. I tak, pierwsza publikacja zawiera nową obserwację, że utrwalony wzrost stężenia fibrynogenu w ciągu pierwszych dwóch tygodni od momentu wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu związany jest z niekorzystnym rokowaniem funkcjonalnym, niezależnie od stężenia fibrynogenu stwierdzanego w pierwszych dobach udaru. Nowatorskie są także wnioski wynikające z drugiej i trzeciej publikacji, że u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu hiperfibrynogenemia związana jest ze zwiększonym, długoterminowym ryzykiem zgonu, jak również, że dodanie fibrynogenu do modelu statystycznego uwzględniającego wiek i stopień nasilenia deficytu neurologicznego przy przyjęciu nie poprawia jego zdolności predykcyjnej odnośnie rokowania funkcjonalnego u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Rozdział VIII zawiera 12 najważniejszych pozycji piśmiennictwa dotyczących tematyki cyklu publikacji, w którym Doktorantka powołuje się na impaktowane czasopisma naukowe.

Rozdział IX stanowią *Oświadczenia współautorów* prac stanowiących cykl publikacji. Współautorzy wyrazili zgodę na przedłożenie w/w pracy przez Doktorantkę jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. Jednocześnie oświadczyli, że samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Marty Swarowskiej-Skuzy przy opracowywaniu koncepcji badania, opracowaniu i interpretacji wyników pracy, przygotowaniu manuskryptu do publikacji oraz rekrutacji pacjentów. Pozycja pierwszego autora wszystkich trzech publikacji oraz oświadczenia współautorów wskazują na pierwszoplanowy i znaczący udział Doktorantki w powstanie cyklu publikacji stanowiących Jej dysertację doktorską.

W tytule angielskim całości pracy doktorskiej wystąpił błąd literowy – powinno być „hyperfibrinogenemia” zamiast „hyperfibrynogenemia.”

Podsumowując: Praca doktorska lek. Marty Swarowskiej-Skuzy pt. *Prognostic significance of hyperfibrinogenemia in ischemic stroke patients* przedstawiona w postaci cyklu trzech anglojęzycznych publikacji dostarcza nowych informacji i stanowi rozwiązanie oryginalnego zagadnienia naukowego. Opublikowanie prac w impaktowanych czasopismach międzynarodowych wskazuje na ich wysoki poziom naukowy i świadczy o bardzo dobrej znajomości przez Doktorantkę zagadnienia prognostycznego znaczenia hiperfibrynogenemii u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Zebranie tak ogromnego materiału do badań i ich przeprowadzenie wymagało od Doktorantki poświęcenia dużej ilości czasu, systematyczności i pracowitości. Wymienione przeze mnie w recenzji drobne uwagi techniczne dotyczące nie samego anglojęzycznego cyklu publikacji, ale opracowania polskiego tych publikacji nie mają znaczenia wobec wysoce pozytywnej oceny całości pracy doktorskiej. Przedstawiona mi do oceny praca całkowicie spełnia warunki rozprawy doktorskiej. W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. Marty Swarowskiej-Skuzy do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Z wyrazami szacunku,

Lublin, 2.03.2017


Prof. dr hab. n. med. Joanna Iłżecka