

# UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH

## Lekárska fakulta



### I. KLINIKA ANESTÉZIOLÓGIE A INTENZÍVNEJ MEDICÍNY

prednosta: doc. MUDr. Jozef Firment, PhD.

I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, UPJŠ LF, Trieda SNP 1, 040 11 Košice

tel.: +421 (055) 640 2818, fax: +421 (055) 640 2819

e-mail: jozef.firment@upjs.sk, <http://www.medic.upjs.sk/info/kaim.html>

Titl.

Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Plzni  
Husova 3  
306 05 Plzeň  
Česká republika

## Oponentský posudok

doktorandskej dizertačnej práce MUDr. Thomasa Karvunidisa

„Sepsa, septický šok a syndrom multiorgánové dysfunkcie: vybrané celulárni imunitní mechanizmy a metodologické aspekty“

### a) Aktuálnosť zvolenej témy

V súčasnej dobe sa septické syndrómy v intenzívnej medicíne dostávajú do popredia záujmu teoretikov a predovšetkým klinikov. Je to v súvislosti s nárastom počtu týchto syndrómov a neustále sa objavujúcim novým výzvam pri ťažko zvládnuteľných až nezvládnuteľných stavoch pacientov. Téma je zvolená aktuálne, najmä v súvislosti s hľadaním nových spôsobov včasnej diagnostiky a následného adekvátneho monitorovania liečby ťažkej sepsy a septického šoku s multiorgánovým zlyhaním. Predložená dizertačná práca komentuje články vlastných klinických, experimentálnych a prehľadových publikácií, ktorých je predkladateľ hlavným autorom, alebo spoluautorom. Tieto práce sa venujú viacerým oblastiam, kde sa popisuje vplyv neutrofilov na mikrocirkuláciu, reaktivita trombocytov v septickom šoku a hodnotí analýza proteínov plazmy ako markerov pri ťažkej sepsy a septickom šoku.

### b) Plnenie stanovených cieľov

Autor si stanovil nasledujúce ciele práce:

1. popis a analýza zmien perfúzie mikrocirkulácie u septických pacientov s postchemoterapeutickou neutropeniou, resp. cytopeniou, porovnanie s nálezmi u populácie jedincov so septickým šokom a normálnym počtom krvných elementov a posúdenie paradigmy centrálnej úlohy neutrofilov v procese poškodenia mikrocirkulácie.

2. multifaktoriálna analýza nehemostatických charakteristík trombocytov vo včasnej fáze rozvoja septického šoku.
3. analýza a kvantifikácia zmien v profile plazmatických proteínov vo včasnej fáze sepsy v klinicky relevantnom experimentálnom zvieracom modeli sepsy pri sterkorálnej peritonitíde pomocou proteomickej analýzy.
4. kvalitatívna a kvantitatívna analýza väzby plazmatických proteínov na adsorpčné jednotky systému na extrakorporálnu náhradu funkcie pečene u choreho s ich zlyhaním.

Autor sa v práci dôsledne držal stanovených cieľov a vyhodnocovaniu hypotéz.

**c) Správnosť zvolených metód**

Autor predkladá dizertačnú prácu ako rozbor vedeckých článkov, v ktorých bol členom autorského tímu a ktoré sa problematike stanovenej v cieľoch priamo venujú, alebo témy týkajú. Zameranie práce je rozdelené do štyroch štúdií, ktoré prehľadne vysvetľuje, popisuje a komentuje. V nasledujúcej diskusii svoje výsledky konfrontuje so stavom vo svetovom písomníctve. Problematika je podrobne rozvedená v prílohách, ktorú tvoria originálne práce, ktorých je predkladateľ autorom alebo spoluautorom. Pozoruhodná je originálna metodika in vivo analýzy mikrocirkulácie sublinguálnej mukózy intravitálnou videomikroskopiou pri posteli pacienta. V intenzívnej medicíne je originálne používanie aj ďalších metód, ktoré využil autor, a to prietoková cytometria, agregometria, no najmä proteomická analýza plazmatickým, resp. trombocytových bielkovín.

**d) Aké nové poznatky práca prináša**

Práca prináša cenné údaje o patofyziologických pochodoch u pacientov v ťažkej sepe/septickom šoku a orgánových zlyhaniach.

Prvá štúdia (I) prináša poznatky o sledovaní prietoku krvi v kapilárach v klinických podmienkach. V praxi sa bežne sleduje relatívne ľahko merateľná veličina krvného tlaku na rôznych úrovniach organizmu. Avšak záujmom klinikov je zistiť práve prietok tkanivami, čo presnejšie odráža tam prebiehajúce patofyziologické zmeny (flow vs pressure). Autori svojim originálnym postupom potvrdili zistenia iných, že významné zmeny perfúzie mikrovaskulatúry sú bez ohľadu na stupeň neutropénie. Predpokladajú, že úloha periférne cirkulujúcich leukocytov pravdepodobne nie je rozhodujúca pri zmenách mikrocirkulácie v sepe.

V druhej štúdii (II) autor sa venuje úlohe trombocytov v septickom šoku. Využíva metodiky prietokovej cytometrie (FCM), agregometrie a proteomickú analýzu. Pri stanovovaní aktivity trombocytov in vivo pomocou FCM autor vykonal aj analýzu vzorky zdravých dobrovoľníkov v snahe zistiť „normálne hodnoty“ pre účel komparácie výsledkov. Pre proteomickú analýzu trombocytov popísal separáciu proteínov trombocytov pre účely tejto analýzy. Výsledky nie sú signifikantné, pravdepodobne pre nízky počet pacientov, no poukazujú na významnú nehemostatickú funkciu trombocytov v sepe pre ich dôležitý sklon k expresii markerov aktivity a adhezívnych molekúl v sepe.

Dizertačná práca má aj časť (III) experimentálnej peritonitídy na zvieracom modeli, kde sú proteomickou metodológiou na párových vzorkách s odstupom 12 hodín sledované zmeny plazmatických proteínov v septickom šoku. Pozoruhodné je korigovanie rizika dilúcie dôsledkom tekutinovej resuscitácie septického šoku na výsledky prepočtom plazmatických premenných na aktuálnu hladinu plazmatických proteínov. Ide pravdepodobne o prvú publikáciu podobného zamerania, kde sa zistili unikátne proteíny s vyššou expresiou. Vnucuje to predpoklad, že aj v ľudskej populácii bude možné sledovať expresiu zvláštnych proteínov – markerov, vznikajúcich v iníciačných hodinách septického šoku.

Vo štvrtej štúdii (IV) boli proteomickou analýzou sledované absorbované proteíny na oba filtre substitučnej kolóny funkcie pečene. Porovnávali sa so vzorkou plazmy pacienta a medzinárodnou databázou humánnych bielkovín. Táto časť práce je skôr inšpiráciou na možnosti využitia proteomickej analýzy u pacientov so zlyhaním pečene napojených na mimotelovú separáciu a adsorpciu plazmy (FPSA).

**e) Prínos pre ďalší rozvoj vedného odboru**

Dizertačná práca obsahuje viaceré podnetné vyššie uvedené postupy a vysvetlenia, ktoré obohacujú poznanie prinajmenšom v oblasti intenzívnej medicíny.

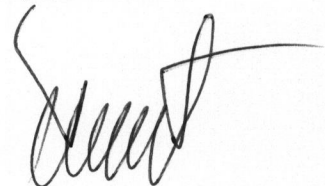
**Pripomienky a doplnky:**

- Citovaná práca Gando S et al. Crit Care Med 2006 o skóre rizika DIC v traumatológii na s. 37 je potrebné aktualizovať a rozšíriť už aj na oblasť septických stavov (Gando S et al. Crit Care 2013), čo však podporuje postupy autora.
- Na s. 70 chýba tabuľka 6, nesprávne je tam opakovane vytlačená tabuľka 2.
- V kópii dizertačnej práce majú niektoré obrázky nízku rozlišovaciu kvalitu. Pomohlo by vyššie rozlíšenie alebo farebná verzia.
- Oceňujem veľký záujem o publikácie analyzované v predloženej dizertačnej práci MUDr. Thomasa Karvunidisisa. Potvrďuje to aj skutočnosť, že sú už citované. Celkový počet prác MUDr. Thomasa Karvunidisisa v databáze PubMed je k 27.4.2014 už 16. Poukazuje to nielen na jeho schopnosti, ale aj na dobrý pracovný tím, do ktorého patrí.
- Práca je po odbornej aj formálnej stránke spracovaná dôsledne, na vysokej úrovni.

V predloženej dizertačnej práci autor na pozoruhodných laboratórnych, experimentálnych a klinických údajoch preukázal schopnosť vedecky pracovať. Dodržal vytýčené ciele s užitočnými výstupmi pre prax.

Dielo spĺňa náležitosti požadované pre vypracovanie dizertačnej práce doktoranda, preto

**navrhujem autorovi udeliť akademický titul „doktor“ (philosophiae doctor).**



doc. MUDr. Jozef Firment, PhD.  
prednosta I. kliniky anestéziológie  
a intenzívnej medicíny UPJŠ LF a UNLP Košice

**Doplňujúca otázka:**

Aké vidí autor miesto proteomických analýz pri identifikácii akútnych stavov? Mám na mysli rýchlosť dostupnosti výsledkov.