Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

dr hab. n. med. Katarzyna Kotfis
Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Ostrych Zatruć
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin
tel./fax 091-466-11-44
e-mail: katarzyna.kotfis@pum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Doroty Studzińskiej

Przygotowana dla Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium - Medicum w Krakowie

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Współwystępowanie patologii naczyniowych u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej oraz czynniki ryzyka i częstość występowania uszkodzenia serca i nerek u pacjentów po wybranych zabiegach naczyniowych".

Tytuł w języku angielskim: „Concomitant vascular pathologies in patients with abdominal aortic aneurysm and incidence and predictors of myocardial and renal injury after selected vascular procedures".

Promotor: prof. dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska, oparta na zestawieniu czterech prac monotematycznych, jest interesującą dysertacją opisującą częstość występowania oraz czynniki ryzyka wybranych powikłań kardiologicznych i nerkowych u pacjentów poddawanych operacjom naczyniowym oraz ocenę częstości współwystępowania anomalii naczyniowych mogących mieć istotny wpływ na przebieg i wyniki zabiegu operacyjnego. Cykl prac przygotowanych przez Doktorantkę porusza niezwykle istotny temat bezpieczeństwa okołooperacyjnego pacjentów poddawanych poważnym zabiegom naczyniowym, co ma kluczowy wpływ na rokowanie krótko- i długoterminowe w tej grupie chorych. Poprawa jakości opieki anestezjologicznej i chirurgicznej powinna być oparta o identyfikację schorzeń współistniejących i minimalizację czynników ryzyka.

1. **Wartość naukowa rozprawy**

a. **Oryginalność badań**: Rozprawa doktorska obejmuje w pełni oryginalne badania naukowe, podzielone w sposób właściwy i zrozumiały dla czytelnika na 4 etapy badawcze. Badania miały charakter retrospektywny. Etap I badań, których wyniki zostały opublikowane w Chirurgii Polskiej, jest pierwszym w Polsce doniesieniem obejmującym tak dużą grupę pacjentów

(937 chorych) z tętniakiem aorty brzusznej. Etap II prac badawczych (170 osób) to ocena niezależnych czynników ryzyka uszkodzenia serca lub wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek w okresie okołooperacyjnym po zabiegach endowaskularnego zaopatrzenia tętniaka aorty brzusznej (EVAR), co stanowi ważny wkład w ocenę rokowania u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom naczyniowym. Wyniki III etapu badań (933 pacjentów) stanowią pierwszą opublikowaną analizę porównującą częstość występowania patologii naczyniowych u pacjentów z podnerkowymi i nadnerkowymi tętniakami aorty brzusznej. Do IV etapu badań włączono 72 pacjentów poddawanych zabiegowi endarterektomii tętnic szyjnych.

b. **Wartość naukowa artykułów**: Wartość naukowa artykułów, które składają się na rozprawę doktorską przedstawioną do recenzji jest wysoka i stanowi ważny wkład w rozwój dziedziny naukowej wybranej przez Doktorantkę.

W publikacji I (Dorota Studzińska, Bogusław Rudel, Krzysztof Lewandowski, Imohamed Alzayany, Piotr Piekorz, Krzysztof Studziński, Marcin Zaczek, Maciej Zaniewski, Wojciech Szczeklik. Występowanie anomalii anatomicznych i zmian naczyniowych w obrębie nerek u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej. Chirurgia Polska 2018;20(1-2):31-34) dokonano retrospektywnej analizy 937 angiografii tomografii komputerowej wykonanych w celu oceny aorty brzusznej i jej odgałęzień u pacjentów z rozpoznanym tętniakiem aorty brzusznej. Autorka stwierdziła, że dodatkowe tętnice nerkowe występowały u blisko 20% badanej populacji, najczęściej stwierdzano obecność pojedynczej dodatkowej lewej tętnicy nerkowej (prawie 10%). Autorka konkluduje, że świadomość współistnienia naczyniowych odrębności anatomicznych może zapobiegać wystąpieniu groźnych i potencjalnie śmiertelnych powikłań. Wnioski wysunięte przez Autorkę odpowiadają celowi postawionych badań. Analiza została przeprowadzona prawidłowo pod względem merytorycznym.

W publikacji II (Duceppe E, Studzińska D, Devereaux PJ, Polok K, Gajdosz A, Lewandowski K, Zaniewski M, Zaczek M, Rudel B, Szczeklik W. Incidence and predictors of myocardial and kidney injury following endovascular aortic repair: a retrospective cohort study. Can J Anaesth. 2019 Nov;66(11):1338-1346. doi: 10.1007/s12630-019-01438-0. Epub 2019 Jul 1) opisano retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone u pacjentów, którzy poddani zostali operacji endowaskularnej (EVAR). Celem badania było ustalenie częstości występowania uszkodzenia mięśnia sercowego i ostrego uszkodzenia nerek u tych pacjentów oraz identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia tych powikłań. Wyniki badania wykazały, że uszkodzenie mięśnia sercowego wystąpiło u blisko 30% pacjentów, a ostre uszkodzenie nerek u 9,4% populacji badanej. W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej wykazano, że wiek, RCRI ≥ 3, ASA=4, czas trwania operacji i okołooperacyjny spadek hemoglobiny związane były ze zwiększonym

ryzykiem uszkodzenia mięśnia sercowego. Czynnikami predykcyjnymi dla ostrego uszkodzenia nerek były czas trwania operacji i szacowany przedoperacyjnie wskaźnik filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml · min-1. Wnioski wyciągnięte przez Autorkę są spójne z celami pracy, która została przeprowadzona prawidłowo pod względem merytorycznym.

W tym miejscu należy jednak zauważyć, że AKI zostało zdiagnozowane przez Autorkę jedynie u 9.4% chorych, podczas gdy inne prace wskazują na wyższą częstość współwystępowania ostrego uszkodzenia nerek. Dla przykładu, w cytowanej przez Autorkę pracy Saratzis A. i wsp., stwierdzono, że AKI wystąpiło dwukrotnie częściej - u 18,8% pacjentów. Istotna różnica polega na tym, że Sarazis i wsp. zastosowali oba elementy klasyfikacji AKIN w celu rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek, tj. kryterium kreatyniny [tj. wzrost o 0,3 mg/dl (26,4 mmol/l) lub procentowy wzrost SCr większy lub równy 50% (1,5-krotnie w stosunku do wartości wyjściowej)] oraz kryterium diurezy [tj. zmniejszenie ilości wydalanego moczu do mniej niż 0,5 ml/kg na godzinę przez ponad 6 godzin w ciągu 48 godzin]. W rozpoznaniu ostrego uszkodzenia nerek przez Doktorantkę zastosowane zostało jedno z dwóch kryteriów klasyfikacji AKIN, tj. wartość kreatyniny osoczowej. Wielu badaczy (w tym autorka tej recenzji) uważa, że kryterium kreatyniny powinno być stosowane łącznie z kryterium spadku diurezy godzinowej, co znacznie zwiększa czułość diagnostyczną skali AKIN dla rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek.

Badania przedstawione w publikacji III (Studzińska D, Rudel B, Polok K, Lewandowski K, Studzińska K, Gajdosz A, Oo A, Szczeklik M, Zaczek M, Zaniewski M, Szczeklik W. Infrarenal versus Suprarenal Abdominal Aortic Aneurysms: Comparison of Associated Aneurysms and Renal Artery Stenosis. Ann Vasc Surg. 2019. Ann Vasc Surg. 2019 Jul;58:248-254.e1. doi: 10.1016/j.avsg.2018.10.044. Epub 2019 Feb 2) miały na celu ocenę częstości współistniejących nieprawidłowości tętniczych u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej. Celem była również ocena czy typ tętniaka ma znaczenie prognostyczne. Przeprowadzono analizę retrospektywną grupy 933 pacjentów, podzielonych na 2 podgrupy: grupa 1. z tętniakiem podnerkowym aorty brzusznej (859 osób) i grupa 2. z tętniakiem nadnerkowym (74 osoby). W badaniu zaobserwowano większą częstość występowania: tętniaków tętnic biodrowych, tętniaków tętnic biodrowych wewnętrznych, tętniaków tętnic udowych wspólnych, tętniaków tętnicy trzewnej, zwężenia tętnicy nerkowej, zaniku nerki oraz ciężkiej przewlekłej choroby nerek w grupie 2 w porównaniu z grupą 1. Wnioski tego badania odpowiadają celom, a metody badawcze zostały użyte prawidłowo.

Publikacja IV (Studzińska D, Szczeklik W. The occurrence of myocardial injury after carotid endarterectomy: The result of routine troponin screening. Eur J Anaesthesiol. 2019 Aug;36(8):617-618. doi: 10.1097/EJA.0000000000000974) obejmowała 72 pacjentów

poddawanych zabiegowi endarterektomii tętnic szyjnych. Wnioski wyciągnięte przez Doktorantkę są spójne z celami pracy, która została przeprowadzona prawidłowo pod względem merytorycznym. W badaniu tym Autorka powinna była uwzględnić dane przedoperacyjne, np. wyjściowy poziom troponiny, ale zostało to właściwie opisane jako ograniczenie pracy.

2. **Wartość merytoryczna rozprawy**:

Doktorantka posiada wysoką umiejętność wprowadzenia czytelnika w tematykę badawczą oraz jasność formułowania hipotez badawczych. Dobór metod badawczych i narzędzi statystycznych do przeprowadzenia analizy danych jest właściwy. Sposób przedstawienia wyników jest jasny i czytelny dla odbiorcy. Doktorantkę cechuje krytyczna analiza wyników i umiejętność ich interpretacji na tle literatury przedmiotu. Wnioski wysunięte na podstawie przeprowadzonych badań sformułowane zostały jasno i poprawnie. Swoją rozprawę Doktorantka rozpoczęła zwięzłym wstępem omawiającym teoretyczne podstawy pracy i omawiającym skalę problemu, jakim są powikłania sercowe i nerkowe po operacjach naczyniowych. Rozdział ten Doktorantka rozpoczyna analizą częstości występowania tych powikłań i śmiertelności z nimi związanej. W sposób płynny i syntetyczny porusza problem ryzyka okołooperacyjnego w skali światowej i ogólnopolskiej z uwzględnieniem epidemiologii i czynników ryzyka. Następnie Autorka przedstawia spis publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej. Założenia i cele pracy są dobrze napisane i nie budzą moich wątpliwości. Kolejny rozdział dotyczący metod i organizacji badań jest napisany właściwie i jasno przedstawia metodologię prowadzonych badań. Kolejny rozdział, „Wyniki badań i podsumowanie" jest napisany jasno i zrozumiale, zatem nie budzi moich zastrzeżeń. Dokładne zrozumienie wyników jest trudne, ale nie wynika to z błędów językowych czy charakteru pracy, a z wieloetapowości badań i skomplikowanych analiz statystycznych wykonanych przez Doktorantkę. Całość tych analiz świadczy o dużym zrozumieniu zasad badań naukowych i olbrzymiej roli statystyki w analizowaniu danych. Bardzo ciekawym rozdziałem jest część pracy omawiająca uzyskane wyniki badań. Rozdział ten napisany w sposób bardzo jasny i przejrzysty, w którym Doktorantka omawia poszczególne wyniki porównując je do danych dostępnych w literaturze. Przedstawiona mi do oceny dysertacja jest zakończona rozdziałem „Wnioski", co jest typowe dla tego rodzaju prac. Wysunięte przez Doktorantkę wnioski są zwięzłe i odpowiadają celom badań.

3. **Poprawność redakcyjna rozprawy**:

Praca doktorska zawiera właściwy układ, z zachowaniem układu rozdziałów. Jest napisana i zredagowana w sposób jasny w zakresie językowym, a szata graficzna poszczególnych artykułów wchodzących w skład dysertacji została wymuszona przez wydawców czasopism, przy czym jest właściwa dla tego rodzaju prac. Dysertacja składa z się z 9 rozdziałów (I. Wstęp i

teoretyczne podstawy pracy; II. Spis publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej; III. Cele pracy; IV. Metody i organizacja badań; V. Wyniki badań i podsumowanie; VI. Wnioski; VII. Skróty; VIII. Piśmiennictwo; IX. Publikacje składające się na pracę doktorską) oraz z 4 oryginalnych publikacji naukowych. Publikacje odzwierciedlają przyjęte przez Doktorantkę etapy badań naukowych i właściwie dokumentują uzyskane wyniki. Pracę rozpoczyna streszczenie w języku polskim i angielskim. Streszczenie jest syntetycznym opisem założenia i celu badań, ich metodyki, wyników oraz wyciągniętych z badań wniosków. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że zwykle rozdział ten jest jedną z najważniejszych części pracy, gdyż ma na celu zachęcenie czytelnika do przeczytania danej pracy. Przedstawione streszczenie jest bardzo dobrze napisaną częścią dysertacji i nie budzi moich uwag. Przedstawioną mi do oceny pracę czyta się dobrze i nie budzi ona większych zastrzeżeń, jedynie mało znaczące uwagi. Całość poparta jest 30 pozycjami piśmiennictwa, w większości zagranicznego.

4. **Uwagi krytyczne:**

Analizując przedstawiona do recenzji pracę doktorską lek. Doroty Studzińskiej warto również zwrócić uwagę na pewne niedociągnięcia metodologiczne czy redakcyjne przedstawionej dysertacji naukowej, jednak nie są to błędy duże. Ich uwzględnienie może być przydatne przy projektowaniu kolejnych badań i analiz.

a. W rozpoznaniu ostrego uszkodzenia nerek przez Doktorantkę zastosowane zostało jedno z dwóch kryteriów klasyfikacji AKIN, tj. wartość kreatyniny osoczowej. Jak wspomniano wcześniej kryterium kreatyniny powinno się stosować łącznie z kryterium spadku diurezy godzinowej, co zwiększa czułość diagnostyczną skali dla rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek. Kreatynina jest parametrem, który wzrasta z opóźnieniem, nawet do 48 godzin, dlatego autorzy klasyfikacji AKIN uwzględnili kryterium diurezy. Dodatkowo, w przyszłych badaniach warto rozważyć użycie innych markerów, jak NGAL lub cystatyna C w celu wczesnej identyfikacji ostrego uszkodzenia nerek.

b. W streszczeniu i opisie metod badawczych Autorka podaje, że kryterium rozpoznania dla AKI to wzrost kreatyniny >=27 μmol, brakuje oznaczenia μmol/l.

c. W tekście pracy doktorskiej brakuje numerów poszczególnych zgód wydanych przez komisję bioetyczną oraz dat ich wydania, jednak dane te znajdują się w poszczególnych publikacjach.

d. Określenie stadium zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek (np. CKD G4-G5) powinno być podawane łącznie z nazwą klasyfikacji, tj. KDIGO.

e. W II etapie badań Autorka powinna była uwzględnić dane przedoperacyjne (laboratoryjne, poziom kreatyniny przed zabiegiem, jak również dane okołooperacyjne

(dawka kontrastu radiologicznego, rodzaj i dawka płynoterapii, rodzaj znieczulenia). Dodatkowo okres obserwacji pooperacyjnej jest krótki i obejmuje zgon w trakcie hospitalizacji, co oznacza, że brakuje obserwacji 30-, 90-dniowej i ew. rocznej. Uwagi te nie obniżają wartości pracy, a jedynie mogą stanowić wskazówkę czy plan przy prowadzeniu dalszych badań.

f. Również w IV etapie badań Autorka powinna była uwzględnić dane przedoperacyjne. Jak wspomniano wcześniej rozpoznanie AKI powinno uwzględniać kryterium diurezy. Stosowane jest wydłużenie okresu obserwacji pooperacyjnej (śmiertelność 30-, 90-dniwoa czy roczna). Niedociągnięcia te w żaden sposób nie obniżają wartości pracy.

5. **Ocena końcowa**:

Ja, niżej podpisana stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Doroty Studzińskiej spełnia warunki określone w art. 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późn. zmianami) i wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie lek. Doroty Studzińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Doroty Studzińskiej pt. „Współwystępowanie patologii naczyniowych u pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej oraz czynniki ryzyka i częstość występowania uszkodzenia serca i nerek u pacjentów po wybranych zabiegach naczyniowych" jest bardzo ciekawą dysertacją poruszającą niezwykle ważny i trudny temat oraz wnoszącą spory wkład w zakres nauk medycznych. Całość dysertacji oceniam wysoko. Rozprawa, pomimo pewnych niedociągnięć jest napisana prawidłowo.

Praca posiada wysoką wartość kliniczną, ponieważ porusza niezwykle ważny temat jakim jest poprawa bezpieczeństwa okołooperacyjnego pacjentów poddawanych poważnym zabiegom naczyniowym, dlatego mając na uwadze znaczenie prowadzonych przez Doktorantkę badań i wysoką jakość publikacji zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Collegium Medicum Uniwersytety Jagiellońskiego w Krakowie o wyróżnienie pracy.

Z wyrazami Szacunku

12.11.2019

dr hab. n. med. Katarzyna Kotfis