

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Bartłomieja Kreta pt.: „Przebieg ostrej fazy udaru i stan funkcjonalny w 30 dobie choroby w zależności od natremii i filtracji kłębuszkowej”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Bartłomieja Kreta poszukuje zależności i różnic w występowaniu udarów mózgu w zależności od płci chorych, wydolności nerek i stężenia sodu. Autor sformułował główny cel pracy, dotyczący wpływu hiponatremii i przewlekłej choroby nerek (PChN) na przebieg ostrej fazy udaru mózgu i stan funkcjonalny pacjentów po 30 dniach od incydentu naczyniowego. Praca ma charakter monografii i typowy układ, obejmuje 77 stron wydruku, zawierającego 9 tabel i składa się z następujących części: Spis treści, Wykaz skrótów, Wykaz tabel, Wstęp, Cel pracy, Materiał i metodyka, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo, Streszczenia w języku polskim i angielskim.

We Wstępie lek. med. Bartłomiej Kret opisał epidemiologię, podział, patofizjologię, czynniki ryzyka i sposoby oceny stanu pacjentów oraz postępowanie i rokowanie u chorych z udarem mózgu. Kolejną część Autor poświęcił hiponatremii, która jest najczęstszym zaburzeniem wodno-elektrolitowym u chorych i wiąże się z istotnym zwiększeniem chorobowości i śmiertelności oraz odniósł się powiązań pomiędzy PChN i występowaniem udaru mózgu.

Autor wyznaczył 3 cele szczegółowe dotyczące: 1) wpływu uszkodzenia nerek oraz hiponatremii na stan neurologiczny w 1 dobie udaru w skali NIHSS, 2) wpływu stopnia uszkodzenia nerek oraz hiponatremii na śmiertelność oraz stan funkcjonalny (wg zmodyfikowanej skali Rankin - mRankin) w ciągu 1 miesiąca od zachorowania oraz 3) wpływu płci na oznaczane parametry.

W Materiałach i metodyce Autor opisał grupę badaną: 677 pacjentów z pierwszym w życiu dokonanym ostrym udarem niedokrwiennym mózgu, leczonych w latach 2012-2014 w Oddziale Neurologii SPSK Nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Autor poddał analizie wiek, płeć, wywiad chorobowy, wyniki badań sprzed udaru, farmakoterapię, chorobowość (nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, cukrzyca, dyslipidemia), stężenie sodu i potasu w surowicy krwi i szacowaną wartość filtracji kłębuszkowej – eGFR (za pomocą formuły CKD-EPI), stan neurologiczny w 1 dobie udaru (skala NIHSS), lokalizację udaru w zakresie unaczynienia kręgu Willisa, zastosowaną terapię, śmiertelność w ciągu 1 mies. od zachorowania oraz stan funkcjonalny w 30 dobie od zachorowania (skala mRankin). Ponieważ w pracy analizowano wyłącznie dane zbierane standardowo u osób hospitalizowanych (bez wykorzystywania danych personalnych), a wyniki analizowano retrospektywnie, praca nie była eksperymentem medycznym i nie wymagała oceny Komisji Bioetycznej (usta-

wa z dn. 05.12.1996 o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2011 r., Nr 277, poz. 1634 z późn. zmianami; decyzja KB SUM KNW/0022/KB/210/14).

Wyniki przedstawiono w tabelach, dobrze i czytelnie sformatowanych. W tabeli 1 (Charakterystyka grupy badanej) zwraca uwagę, że PChN powyżej 3 stadium miało 37% kobiet i 27,6% mężczyzn i częstsze występowanie obniżonego eGFR ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) u kobiet osiągnęło istotność statystyczną ($p = 0,008$).

W Tabeli II Autor wykazał, że chorzy z $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ byli istotnie starsi ($p = 0,006$), nie różnili się częstością występowaniem nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, cukrzycy t. 2, czy zaburzeń lipidowych, natomiast chorzy z $\text{eGFR} (\leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2)$ istotnie częściej mieli gorszy stan neurologiczny przy przyjęciu w skali NIHSS ($p = 0,003$) i stan funkcjonalny w 30 dobie w skali mRankin ($p = 0,0000$), ale nie różnili się śmiertelnością w pierwszym miesiącu po udarze (5,4 vs 4,4%, $p = \text{NS}$) (Tabela III). W kolejnej tabeli (Tab. IV) Autor przeanalizował z podziałem na płeć chorych: stan neurologiczny w pierwszej dobie udaru (skala NIHSS), stan funkcjonalny w 30 dobie (skala mRankin) i śmiertelność w ciągu 1-ego miesiąca po udarze w zależności od eGFR. Autor wykazał, że istotnie większy odsetek kobiet niż mężczyzn z udarem (z $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) miało gorszy stan neurologiczny przy przyjęciu w skali NIHSS (22,7 vs 9%, $p=0,008$) oraz wyższą śmiertelność w pierwszym miesiącu (8,3 vs 1,1%, $p= 0,02$). Płeć nie wpływała natomiast na stan funkcjonalny w 30 dobie po udarze. Nie wykazano natomiast różnic między kobietami i mężczyznami przy $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Następnie Autor przeanalizował (Tab. V) różnice w stanie neurologicznym przy przyjęciu (skala NIHSS), stan funkcjonalny w 30 dobie (skala mRankin) oraz śmiertelność w ciągu 1-ego miesiąca po udarze w zależności od stężenia sodu, porównując grupę z hiponatremią (stężenie $\text{Na} \leq 135 \text{ mmol/l}$) z grupą z prawidłową natremią (135 – 145 mmol/l) i wykazał, że hiponatremia (nawet łagodna) wiązała się z gorszym stanem neurologicznym i funkcjonalnym oraz większą śmiertelnością. W kolejnej tabeli (Tab.VI) Autor przeanalizował wpływ stężenia sodu przy przyjęciu na: stan neurologiczny w 1 dobie (skala NIHSS), stan funkcjonalny w 1-ym miesiącu (skala mRankin) i śmiertelność w zależności od płci. Autor wykazał, że śmiertelność kobiet w pierwszym miesiącu po udarze z hiponatremią przy przyjęciu była większa niż mężczyzn ($p=0,02$).

W następnej części Autor ocenił metodą regresji logistycznej wpływ analizowanych parametrów: płeć, wiek, lokalizacja udaru ze względu na zakres unaczynienia koła tętniczego Williisa, terapia przed przyjęciem do szpitala, eGFR, stężenie sodu i potasu w surowicy, stan neuro-

logiczny w skali NIHSS i choroby współwystępujące, zastosowanie terapii trombolitycznej, jako niezależnych czynników złego rokowania lub zgonu w skali mRankin. Wyniki przedstawił w tabeli IX. Wykazał, że niezależnymi czynnikami niekorzystnego stanu funkcjonalnego w 30 dniu po udarze były: $eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, stężenie sodu w surowicy krwi $\leq 135 \text{ mmol/l}$, punktacja w skali NIHSS > 12 , udar z przedniego kręgu unaczynienia i hiperlipidemia wymagająca stosowania leków hipolipemizujących oraz wykazał hiponatremię ze stężeniem sodu $\leq 135 \text{ mmol/l}$ jako niezależny czynnik wystąpienia zgonu w 1-szym miesiącu po udarze.

W dyskusji Autor opisał przyczyny zmian naczyniowych sprzyjających występowaniu udarów u chorych z PChN oraz podsumował uzyskane przez siebie wyniki, odnosząc je do danych z piśmiennictwa. Nie stwierdził różnic w częstości chorób współwystępujących, predysponujących do udaru (NT, migotanie przedsionków, dyslipidemia, DM) pomiędzy chorymi z $eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, a chorymi z $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$; jednakże chorzy z PChN > 3 stadium i udarem byli starsi. Gorszy stan neurologiczny przy przyjęciu i płeć żeńska determinowały gorszy przebieg udaru, większą niepełnosprawność poudarową i większą śmiertelność w pierwszym miesiącu po udarze i były skorelowane dodatnio z PChN. Chorzy z PChN mieli niższą samodzielność funkcjonalną po miesiącu od udaru i wyższą śmiertelność w pierwszym miesiącu po udarze. Obniżone stężenie sodu w surowicy krwi wiązało się z cięższym stanem neurologicznym i większą częstością zgonów. Autor wykazał u kobiet większą śmiertelność w przypadku hiponatremii oraz $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, któremu towarzyszył większy deficyt neurologiczny w pierwszej dobie udaru. Kobiety cechowały się gorszym rokowaniem i większą niepełnosprawnością poudarową i większym ryzykiem zgonu.

We Wnioskach lek. med. Bartłomiej Kret wykazał, że: 1) uszkodzenie nerek i hiponatremia u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu wiążą się z cięższym stanem neurologicznym w 1 dobie udaru, 2) uszkodzenie nerek oraz hiponatremia są związane z większą śmiertelnością w pierwszym miesiącu po udarze i gorszym stanem funkcjonalnym w 30 dniu od zachorowania oraz 3) kobiety z PChN oraz hiponatremią mają większą śmiertelność niż mężczyźni w pierwszym miesiącu po udarze.

Spis właściwie przytoczonego piśmiennictwa liczy 118 pozycji (prace anglojęzyczne stanowią większość 100/118), niestety tylko 40 pozycji jest z ostatnich 5 lat (od 2011).

Z obowiązku recenzenckiego muszę jednak zwrócić uwagę na pewne mankamenty pracy. Dotyczą one nawet tytułu, ponieważ brakuje w nim określenia o jaki udar chodzi, a grupa

badana obejmuje głównie chorych z udarem niedokrwinnym mózgu. Poza tym natremia – to po polsku: stężenie sodu w surowicy krwi. W spisie treści Autor używa nieopisanych skrótów (np. SIADH – podrozdz. 1.9.4.1.1 czy CKD – podrozdz. 1.10.3-4-5). Dodatkowo uważam, że w pracach polskojęzycznych należy unikać anglojęzycznych skrótów (nawet jeżeli są one często używane), jeżeli w języku polskim funkcjonuje termin: przewlekła choroba nerek, ze skrótem PChN (odpowiadający angielskiemu CKD) czy w spisie piśmiennictwa stosować „i wsp.” (zamiast et al.). W pracy podano wprawdzie podstawy kryteriów rozpoznania nadciśnienia tętniczego (wg PTN i PTK) oraz rozpoznania cukrzycy wg PTD, ale nie podano samych kryteriów (zostały podane jedynie dla lipidów).

W opisie grupy badanej brakuje informacji jaki % stanowiły kobiety (52,4% vs 47,6%) i jaki % chorych miała hiponatremię (18%) – trzeba było wyliczyć to samodzielnie. W pracy zabrakło dokładniejszej analizy chorych, którzy zmarli (wiek, płeć, eGFR i natremia), w porównaniu do chorych, którzy przeżyli pierwszy miesiąc (istotność np. wieku).

W mojej opinii należałoby wydzielić z tabeli Tabeli I część, w której znalazło się leczenie stosowane przez chorych przed hospitalizacją (p/płytkowe, p/zakrzepowe, hipotensyjne, hipoglikemizujące i hipolipemizujące) oraz leczenie trombolityczne (alteplaza) zastosowane w trakcie hospitalizacji i połączyć ją z tabelą VII, co spowodowałoby całościowe przedstawienie leczenia przed udarem. To samo dotyczy Tabeli VIII, ponieważ większość danych ujęta jest w Tabeli I (lokalizacja udaru).

Nieprawidłowo dla prac naukowych wyniki podawane są dwa razy – raz w formie tekstowej i drugi raz (znacznie czytelniej) w tabelach, ponieważ nie wnosi to niczego nowego do zrozumienia pracy i wystarczyłaby tylko informacja: „wyniki przedstawiono w Tabeli”. Dotyczy to tekstu (str. 39-40; 41; 43-44; 45; 46-47) i odpowiednio Tabeli I, II, IV, V, VI (str. 37; 38; 42; 45; 46; 48) . Podwójne przedstawienie wyników sprawia jedynie wrażenie, że praca jest „obszerniejsza” (ale nie bardziej merytoryczna). W pracy brakuje natomiast krótkich, jednozdaniowych podsumowań pod tabelami. W tabeli IV i VI wkradł się błąd: test χ^2 dla wartości „p”, podany jest dla całej kolumny tabeli, a w opisie prawidłowo podany jest test U Manna-Whitneya dla NIHSS i mRankin, a test χ^2 dla śmiertelności.

Niestety autor nie ustrzegł się przed błędem korektorskim, używając w prawie całej rozprawie nieprawidłową wartość powierzchni ciała przy GFR (prawidłowe jednostki – ml/min/1,73 m² - zostały ujęte tylko we Wstępie). Przy wnikliwej korekcie edytorskiej powinno to być dostrzeżone i zmienione. Interesujące jest także dlaczego do oceny szacowanej filtracji kłębusz-

kowej użyto formuły CKD-EPI, a nie powszechnie stosowanej formuły aMDRD - nie umniejsza to jednak w żaden sposób walorów pracy, ponieważ jest stosowana we wszystkich oznaczeniach.

Spis piśmiennictwa jest zrobiony niekonsekwentnie. Wielokrotnie Autor podaje nazwiska wraz z pełnymi imionami autorów (poz. 5, 10, 11, 12, 110, 111, 116, 118) lub wymienia wszystkie nazwiska (poz. 27, 43, 46, 54, 55, 106, 108, 110, 111). Brakuje także podanego roku wydania (poz. 20) oraz podanej daty i godziny dostępu internetowego przy dostęпах on-line (poz. 82, 104, 108). Z drugiej strony (poz. 13) jest tylko nazwisko bez źródła (Bamford i wsp. 1990....). W razie przygotowywania pracy do druku należy ujednolicić sposób podawania piśmiennictwa.

Należy podkreślić, że praca jest dobrym, rzetelnym opracowaniem olbrzymiego materiału klinicznego (677 chorych). Jest napisana zwięźle, ładnym językiem i jest przyjemna w odbiorze. Wpisuje się w nurt interdyscyplinarnych (neurologia i nefrologia) badań dotyczących osób w wieku podeszłym. W oparciu o przeprowadzone badania oraz dyskusję Autor postawił 3 wnioski, w pełni odpowiadające na założone cele badawcze i zgodne z otrzymanymi wynikami. Lek. med. Bartłomiej Kret dowiódł zdolności samodzielnego prowadzenia badań naukowych, wykazał się dobrym przygotowaniem merytorycznym i umiejętnością samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych, a wyciągnięte wnioski poszerzają naszą wiedzę o wpływie niewydolności nerek i hiponatremii na stan funkcjonalny w 30 dniu po udarze i śmiertelność w pierwszym miesiącu od udaru. Zachęcam lek. med. Bartłomieja Kreta do pogłębienia badań i ponownej oceny śmiertelności i stanu funkcjonalnego żyjących chorych po np. roku lub 2 latach od udaru - w ten sposób praca nabierze nowych walorów, stając się także oceną prospektywną.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Bartłomieja Kreta spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim.

Mam zaszczyt złożyć Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lek. med. Bartłomieja Kreta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. Oktawia Mazanowska