



Dr hab. n. med., Krzysztof Dudek

Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby

Warszawski Uniwersytet Medyczny

02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

tel. (22) 5992546, fax (22) 5991545

e-mail : krzysztofdudek@wum.edu.pl, krzysztofdudek@o2.pl

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarz Ewy Studzińskiej

**pt. „Ocena częstości zakrzepicy żył siatkówki u pacjentów z żylną
chorobą zakrzepowo – zatorową”.**

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - VTE (*venous thromboembolism*) jest obecnie jedną z najczęstszych chorób populacyjnych w krajach o wysokim statusie socjoekonomicznym. W szczególności zakrzepica żył głębokich DVT (*deep vein thrombosis*) oraz zatorowość płucna PE (*pulmonary embolism*) są trzecią co do częstości przyczyną śmierci chorych z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Corocznie na świecie VTE stwierdzana jest u blisko 10 milionów osób, a u większości pacjentów ma charakter przewlekły i nawrotowy. W populacji europejskiej ryzyko wystąpienia VTE szacowane jest na około 8%/ w ciągu życia każdego Europejczyka. W większości przypadków zachorowań problem VTE dotyczy chorych z przewlekłą niewydolnością żył kończyn dolnych, która jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób naczyniowych w populacjach krajów wysokorozwiniętych. Ciężkie powikłania związane z zakrzepicą żył kończyn dolnych są przyczyną śmierci u blisko stanowią 10 % chorych. VTE to nie tylko powikłania niewydolności żył kończyn dolnych, ale również efekt wielu innych chorób, które wpływają na układ żylny powodując ich zatorowość. Spośród innych częstych lokalizacji VTE należy wymienić: zakrzepicę żył kończyn górnych, żył szyjnych, żyły wrotnej, żył postawy czaszki, żył miednicy mniejszej lub też żył klatki piersiowej. Główną przyczyną innych lokalizacji VTE związane są z chorobą nowotworową oraz koagulopatiami. Podstawą leczenia VTE jest długotrwałe leczenie antykoagulantami, które w skali globalnej w roku 2018 przekroczyło kwotę

ponad 25 miliardów dolarów rocznie. Obecnie w terapii przewlekłej poza, antykoagulantami doustnymi, heparynami drobnocząsteczkowymi coraz częściej stosowane jest leczenie lekami z grupy - NOAC (*Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*). To bardzo jest bardzo istotna zmiana, dokonana w ciągu ostatnich lat w prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych, która poprzez znaczącą poprawę „compliance” oraz nieinwazyjność podania zyskała bardzo szeroką rzeszę zwolenników.

Zakrzepica żył siatkówki - RVO (*retinal vein occlusion*) jest drugą co do częstości naczyniową chorobą siatkówki i jedną z częstszych przyczyn utraty wzroku u osób w podeszłym wieku. Wyróżnia się dwa główne typy zakrzepicy żył siatkówki: zakrzepicę żyły centralnej siatkówki - CRVO (*central retinal vein occlusion*) oraz zakrzepicę gałęzi żyły siatkówki – BRVO (*branch retinal vein occlusion*). Zamknięcie żyły centralnej siatkówki jest wynikiem zaburzenia odpływu krwi przez żyłę siatkówki przebiegającej w nerwie wzrokowym poniżej blaszki sitowej najczęściej spowodowanej przez zakrzepicę żylną. W przypadku CRVO wyróżnia się dwie przyczyny: niedokrwienną (*nonperfused*) i nie-niedokrwienną (*perfused*). W 70% przypadków zakrzepica żyły centralnej siatkówki spowodowana jest uszkodzeniem typu nie-niedokrwiennego. Uszkodzenia typu nie-niedokrwiennego CRVO mogą objawiać się częściową, perfundowaną lub zastoinową retionopatią. Niedokrwiennie CRVO może występować jako pierwotne lub pochodne nie-niedokrwiennego CRVO. U blisko 50% chorych objawy wycofują się bez leczenia, a u blisko 30 % dochodzi do ostrego uszkodzenia ostrości wzroku. W przypadku chorych z uszkodzeniem ostrości wzroku 20/200 u blisko 90% stwierdzana jest CRVO. Jako główne czynniki ryzyka występowania CRVO uważa się: wiek > 50 lat, nadciśnienie tętnicze, jaskrę z otwartym kątem przesączania, cukrzycę, hiperlipidemię, palenie papierosów, choroby związane z zaburzeniami w układzie krzepnięcia (czerwienica, szpiczak mnogi, krioglobulinemia, makroglobulinemia Waldenstroma, zespół antyfosfolipidowy, niedobór czynnika V - Leiden, hiperhomocysteinemia, niedobór białka C i S, niedobór antytrombiny III i aktywatora czynnika X). Większość chorób wymienienia jest jako czynniki ryzyka VTE, co może sugerować jednoczesne występowanie obu jednostek chorobowych.

Zestawienie czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył siatkówki związanej z żylną chorobą zakrzepowo – zatorową stanowi pewnego rodzaju analizę uwarunkowań ryzyka równoległego występowania obu chorób. Analogiczna ocena tych dwóch jednostek chorobowy nie była zbyt częstym przedmiotem badań klinicznych. W kilku ostatnich porównaniach dotyczących VTE i CRVO dość niejednoznacznie określano częstość jednoczesnego

występowania obu jednostek. Wydaje się, iż o wiele ważniejszą kwestią niż częstość, jest ustalenie czynników wysokiego ryzyka CRVO i VTE. Poza najczęstszymi znanymi czynnikami ogólnymi i populacyjnymi, szczególnie dokładna analiza genomowa obejmująca rzadsze koagulopatie, mogłaby w praktyczny sposób wpłynąć na weryfikację wielu stawianych rozpoznań. W rzeczywistości, biorąc pod uwagę bardzo szeroko obecnie stosowaną okołooperacyjną profilaktykę przeciwzakrzepową, jednoznaczne wyodrębnienie takiej grupy wymagałoby analizy bardzo szerokiej grupy chorych.

Przedłożona mi do oceny rozprawa pracy doktorskiej lekarz Ewy Sudzińskiej zajmuje, łącznie ze streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz spisem piśmiennictwa, wykazem skrótów użytych w tekście, spisem tabel, rycin i fotografii - 74 strony. Zawiera typowy dla tego rodzaju prac układ redakcyjny oraz liczący 91 pozycji spis piśmiennictwa.

W rozdziale 1 będącym w istocie przeglądem piśmiennictwa oraz szczegółowym omówieniem dotyczącym problematyki zagadnienia, doktorantka przedstawia kolejno – ogólny zarys dotyczący niewydolności żylniej, skalę : CEAP (*Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological*), Capriniego, Padewską, Genewską, Wellsa, patogenezę, objawy, czynniki ryzyka VTE, powikłania oraz rozpoznanie, różnicowanie i leczenie VTE. W oddzielnych punktach zostały uwzględnione powikłania VTE dotyczące: zatorowości płucnej PE (*Pulmonary Embolism*) oraz BRVO (*Branch Retinal Vein Occlusion*). W kolejnym rozdziale wstępu dotyczącego zakrzepowego zapalenia żył opisana została zakrzepica powierzchownego i głębokiego układu żył kończyn dolnych wraz ze sposobami ich leczenia. Bardzo szeroko zostało opisane leczenie przeciwzakrzepowe i trombolityczne z uwzględnieniem leczenia operacyjnego.

W rozdziale 2 stanowiącym założenia pracy badawczej ogólnie posumowano tezy dotyczące żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

W rozdziale 3 wymieniono jasno sformułowane 3 cele pracy badawczej, jednak z kliniczno-praktycznego punktu widzenia najważniejszy i najbardziej interesujący jest cel nr 3, czyli - czy rozpoznanie RVO może być jednym z pierwszych objawów uogólnionej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

W rozdziale 4 przedstawiony został materiał pracy badawczej dotyczący 104 chorych leczonych z powodu VTE w Szpitalu im. Karola Jonschera w Łodzi. W tym rozdziale nie przedstawiono kryteriów włączenia do badania oraz w jakiej części grupy badanej wystąpiła zakrzepica żylna. Przedstawiono szczegółowe kryteria wyłączenia z badania oraz grupę kontrolną obejmującą 80 chorych.

Grupę kontrolną podzielono na dwie podgrupy. W I podgrupie kontrolnej znalazło się 40 chorych, u których nie stwierdzano cech VTE oraz chorób okulistycznych. W II podgrupie kontrolnej 40 chorych było hospitalizowanych w oddziale okulistycznym, gdzie stwierdzano ostre bezbolesne obniżenie ostrości wzroku, które jest jednym z objawów RVO. W II podgrupie kontrolnej również, nie stwierdzono cech VTE. O ile w drugiej podgrupie kontrolnej znany jest dość ogólny powód i miejsce hospitalizacji, to w przypadku I podgrupy kontrolnej pozostaje ona bardzo enigmatyczna. Niezrozumiałe jest samo wykorzystanie grupy kontrolnej, do której w kolejnych punktach pracy doktorantka się nie odnosi i z nią nie porównuje. Użycie grupy kontrolnej, czyli takiej, w której nie stosowana jest zmienna badana służy najczęściej randomizowanym badaniom porównawczym. W założeniu użycia tego rodzaju porównania grupa badawcza różni się od grupy kontrolnej brakiem wprowadzonej manipulacji eksperymentalnej. Z tego powodu to jest szczególnie istotna kwestia w badaniach eksperymentalnych, przy założeniu podobnych zmiennych warunków badawczych w obu ocenianych grupach. Stosowanie grupy kontrolnej w badaniu jest niezmiernie ważne w przypadku oceny jednej lub kilku zmiennych, dostarcza odpowiedzi na to, czy dany czynnik „niezależny” ma wpływ lub nie ma wpływu na badaną zależną. W tym przypadku, jeśli w ogóle to grupę kontrolną mogliby stanowić chorzy po innych nienaczyniowych małych zabiegach chirurgicznych.

W dalszej części rozdziału doktorantka przedstawia w formie wykresów i tabel liczbową i procentową charakterystykę badanej grupy 104 chorych z VTE. W wykresach i tabelach szczegółowo wymienia chorych z problemami okulistycznymi i bez problemów okulistycznych w zależności od płci, niewydolności zastawki żyły odpiszczelowej, niewydolności zastawek żył łączących układ głęboki i powierzchowny kończyn dolnych tzw.: perforatorów oraz niewydolności głębokiego układu żylnego kończyn dolnych. Oceniając to z punktu widzenia recenzenta, przy tak małej grupie chorych z zakrzepicą żył siatkówki: 4 chorych, tego rodzaju zestawienie ma znikome znaczenie statystyczne i praktyczne, przez to nie podnosi wartości pracy badawczej. Dalsze porównanie powinno dotyczyć wieloczynnikowej analizy statystycznej przyczyn wystąpienia tej obserwacji, a nie skupienia się pierwszym punkcie obserwacji, jakim był rodzaj niewydolności żył powierzchownych.

W rozdziale 5 doktorantka przedstawia metodykę pracy na wstępie powielając to, co zostało przedstawione już w rozdziale 4. W dalszej części rozdziału przedstawiono wykonane w grupie badanej badanie przedmiotowe wraz ze szczegółowym modelem oceny ryzyka VTE wg. Capriniego. W tym rozdziale pewne zaskoczenie wzbudza wybór oceny metody ryzyka VTE wg. Capriniego,

ponieważ doktorantka niejasno (w rozdziale 1) uzasadnia wybór tej skali ryzyka VTE u chorych leczonych chirurgicznie z powodu niewydolności żyłnej. W pracy nie określono w jakim odsetku oddziałów chirurgicznych w Polsce lub w Europie wykorzystuje się tę metodę oceny. W podanym piśmiennictwie doktorantka odnosi się do polskiego repetytorium z chirurgii dla studentów z roku 2004. Tylko w 2019 roku, na świecie, skalę Capriniego wykorzystano w blisko 250 pracach badawczych, w tym w ponad 100 wielośrodkowych badaniach klinicznych. Wyżej wymieniona skala nie jest szczególnie popularna w Polsce, dlatego uzasadnienie wyboru tej skali ryzyka VTE na podstawie piśmiennictwa podanego w pracy doktorantki jest dla mnie nieprzekonujące.

W drugim podpunkcie części rozdziału doktorantka opisuje aspekty badania przedmiotowego dotyczące oceny USG doppler oraz oftalmoskopii. W mojej opinii i w wobec uznanej ogólnościowej definicji dotyczącej badania przedmiotowego ocena ultrasonograficzna i oftalmoskopowa nie należą do badania przedmiotowego. Badanie przedmiotowe dotyczy klinicznej i fizykalnej oceny lekarza, który bada chorego bez udziału badań obrazowych. Według mojej oceny samo USG, USG Doppler (color lub 2D), czy też oftalmoskopia jak na razie pozostają w obszarach obrazowania badawczego, czyli diagnostyki obrazowej.

W trzecim podpunkcie rozdziału 5 wymienione zostały analizowane w dalszej części rozprawy doktorskiej badania laboratoryjne. Nie uwzględniono badań z wymienianej wcześniej grupy kontrolnej, ani nie uzasadniono dlaczego w tej ocenie uwzględniono jedynie chorych z wybranej grupy badanej z pominięciem grupy kontrolnej.

W ostatnim podrozdziale punktu 5 opisano wybór i metody analizy statystycznej. Bardzo dobrze, że doktorantka zna większość wzorów dotyczących średniej arytmetycznej oraz hipotez dotyczących rozkładu normalnego w populacji ogólnej. W pracy wykorzystano testy do oceny statystyk opisowych Shapiro-Wilka oraz t-studenta/Manna-Whitneya. Wybrane testy służą do oceny parametrycznych zmiennych rozkładu losowego, czyli z góry założono o ich występowaniu w populacji ogólnej. W wybranej grupie kontrolnej nie potwierdzono zmienności parametrycznych, dlatego nie do końca zrozumiałe jest przypisanie grupy badawczej do testów parametrycznych. Ogólne testy nieparametryczne są wykorzystywane do weryfikacji nieparametrycznych grup badawczych polegających na ocenie z góry założonego rozkładu zmiennych losowo, czyli takich jak w założeniach pracy doktorskiej, dlatego nie w pełni zrozumiałe jest wybór użytych w pracy testów parametrycznych. Testy o tak zwanej „nieparametryczność” w odróżnieniu od innych klasycznych metod

statystycznych nie polegają na ocenie wybranych parametrów z góry założonego rozkładu zmiennej losowej w populacji, sytuacjach, gdy nie mamy spełnionych istotnych założeń dla testów parametrycznych, czyli: ilościowej skali pomiaru zmiennej zależnej, obserwacji odstającej, rozkładu normalnego równoliczność grup badanych. Wydaje się, iż bardziej wiarygodne w ocenie wyników byłyby same testy nieparametryczne: U Manna-Whitney'a – czyli odpowiednik testu t-Studenta dla prób niezależnych lub też test Wilcoxon'a – odpowiednik testu t-Studenta dla prób zależnych. Według rozkładu zgodności może powinien zostać wykorzystany test Chi-kwadrat zgodności rozkładu lub test Chi-kwadrat niezależności, a dodatkowo w ocenie współczynnika korelacji grup nieparametrycznych rho-Spearmana/tau-b Kendalla.

W rozdziale 6 przedstawiono wyniki pracy. Na wstępie tego rozdziału ponownie przedstawiono wybór metody statystycznej oraz wybrane testy statystyczne. W pierwszym podpunkcie skupiono się głównie na wieku chorych oraz zmiennych ilościowych. Dalej oceniano wartości skali Carpiniego, PT, INR, APTT oraz częstości występowania wybranych schorzeń w badanej grupie w zależności od statusu rozpoznania: zakrzepicy żył siatkówki. W kolejnych tabelach dokonano analizy według płci i badań okulistycznych BCVA (*Best Corrected Visual Acuity*) oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego. Powyższe porównanie nie było istotne statystycznie w badanej grupie, ale przedstawiono jedynie wyniki w zależności od płci chorych. W wynikach po raz kolejny pojawia się metodyka z szerokimi uzasadnieniami statystyki opisowej. Ogólnie wyniki przedstawione w pracy są bardzo skąpe i tak naprawdę ograniczają się do dwóch tabel nr 8 i 9. W pozostałej części przedstawiano kolejno zestawienia obu badanych grup w zależności od rodzaju niewydolności żył kończyn dolnych.

W rozdziale 7 przeprowadzona została dyskusja, w której dokonano podsumowania analizowanych jednostek chorobowych oraz to co istotne, przedstawiono właściwe omówienie uzyskanych wyników. Ten rozdział jest najsilniejszą stroną całej tej pracy. Osobiście dla mnie, dość dużym zaskoczeniem był brak rozdziału pt.: Wnioski. Należy się domyślać z omówienia pracy, iż skala Capriniego nie sprawdza się w tej konkretnie badanej grupie chorych, a częstość CRVO jest wyższa w grupie chorych z niewydolnością żył kończyn dolnych leczonych operacyjnie. Nie znalazłem odpowiedzi na trzeci podpunkt celu pracy.

Punktem 8 pracy doktorskiej jest streszczenie, które niestety streszczeniem pracy doktorskiej nie jest. Jest natomiast streszczeniem wstępu z kilkoma ogólnikami dotyczącymi wyników.

Punkt 9 zawiera spis piśmiennictwa. Cieszy, iż z pośród 91 pozycji, 63 prace to polskie publikacje, niestety w większości - dość mało aktualne. Cytowana

jest bardzo niewielka liczba publikacji, które ukazały się po 2015 roku, natomiast większość cytowań stanowią prace powstałe przed rokiem 2010. W trakcie czytania doktoratu korzystanie z tzw. odnośników jest początkowo dość trudne, a mniej więcej od 15-16 pozycji piśmiennictwa wręcz niewykonalne. Oryginalnie samo zestawienie piśmiennictwa zawiera 88 pozycji, ale w przypadku numerów 37, 55, 58 zamieszczone są po dwie różne prace.

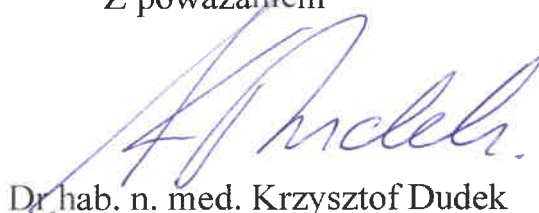
Po przeczytaniu całej pracy ma się wrażenie, iż dobór badanej grupy chorych był raczej niefortunny, przez co zakładane w pracy cele badawcze stały się trudne do osiągnięcia. Szczególnie zwracam uwagę na brak czytelnie przedstawionych danych dotyczących badanej grupy chorych, brak spójnej struktury pracy (powtarzane w kilku rozdziałach podręcznikowe fragmenty dotyczące VTE oraz niewydolności żył kończyn dolnych), brak jasnych założeń pracy doktorskiej, oszczędność w przedstawieniu wyników oraz to czego nie podkreślono na koniec pracy tj.: wniosków wynikających z przedstawionych wyników. Niezrozumiały jest również, poza spisem tabel i wykresów, oddzielny spis rysunków, które według mnie są tak naprawdę wykresami.

Podsumowując: przedstawioną mi do recenzji pracę oceniam nisko, ze względu na pewne braki w typowym podejściu do projektowania pracy naukowej, doboru grup badanych, opracowania i przedstawienia wyników, analizy wyników wraz z ich podsumowaniem.

Wymogi stawiane pracy doktorskiej w kwestii zachowania pewnych standardowych punktów pracy zostały potraktowane dość swobodnie, ale nie jest to kluczowy element mojej ostatecznej oceny. Głównym powodem mojej dość krytycznej oceny są przedstawione powyżej uwagi dotyczące czysto naukowego podejścia do wybranego zagadnienia.

Ostatecznie składam wniosek o dopuszczenie pracy lekarz Ewy Studzińskiej pt. „Ocena częstości zakrzepicy żył siatkówki u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo – zatorową” do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Dr hab. n. med. Krzysztof Dudek