

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Dominika Cieniawskiego

**pt.: „Powikłania u chorych po przeszczepieniu nerki
w okresie dwuletniej obserwacji”**

Zgodnie z powołaniem mnie na recenzenta przez Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum mam zaszczyt przedstawić opinię powyższej rozprawy. Oceniając rozprawę na stopień doktora nauk medycznych dokonałam jej charakterystyki w zakresie:

1. oceny merytorycznej pracy,
2. oceny metodologicznej pracy,
3. zastosowanych analiz statystycznych,
4. wartości poznawczej i praktycznej.

Ocena merytoryczna pracy

Treść pracy odpowiada tematowi zawartemu w tytule. Przewlekła choroba nerek w związku ze wzrastającą chorobowością zaliczana jest obecnie do chorób cywilizacyjnych. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek waha się od 9 % do 13 % w zależności od stadium jej rozwoju. Obecnie dysponujemy metodami leczenia nerkozastępczego takimi jak hemodializa, dializa otrzewnowa oraz przeszczepienie nerki. Przeszczepienie nerki wpływa na jakość życia i efekty socjoekonomiczne, dlatego metoda ta uznawana jest jako „wyleczenie pacjenta”. Niemniej po transplantacji nerki występują powikłania infekcyjne, sercowo-naczyniowe, nowotwory oraz nadal obserwuje się wysoką częstość późnych niewydolności przeszczepionej nerki.

Po przeszczepieniu narządu duże ryzyko stanowi swoiste leczenie immunosupresyjne i rozwój cukrzycy potransplantacyjnej. Uważa się, że cukrzyca potransplantacyjna jest jednym z najważniejszych czynników zwiększających ilość powikłań po przeszczepie nerki i znacznie pogarszających rokowanie.

Biorąc pod uwagę powyższe zagrożenia dla pacjentów po przeszczepieniu nerki należy z dużym uznaniem spojrzeć na podjęte przez lek Dominika Cieniawskiego badania mające na celu ocenę 2-letniego przeżycia narządów i biorców oraz określenie częstości i ciężkości powikłań, ze szczególnym uwzględnieniem występowania cukrzycy potransplantacyjnej.

Badania będące przedmiotem dysertacji doktorskiej posiadają znaczenie poznawcze i praktyczne. Uważam, że wybór tematu pracy jest zasadny i oryginalny.

Ocena metodologiczna pracy

Praca ma układ klasyczny, zgodny z zasadami pisania prac doktorskich. Zawiera następujące rozdziały: streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cel pracy, materiał

i metody, wyniki, dyskusję, rozdział przedstawiający ograniczenia badania, wnioski oraz piśmiennictwo.

Autor we „Wstępie” prezentuje aktualny stan wiedzy na temat przewlekłej choroby nerek i powikłań sercowo-naczyniowych. Wskazuje na rolę miażdżycy tętnic wieńcowych, zaburzeń rytmu, zastoinowej niewydolności serca oraz nadciśnienia tętniczego w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych. Nie można dyskutować z poglądem Doktoranta, że wykluczenie lub zminimalizowanie czynników ryzyka skutkuje redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jest to powszechnie akceptowany pogląd najlepiej udokumentowany w badaniach Framingham. Jednak obserwacje nie dotyczyły pacjentów po przeszczepieniu narządów, więc podjęty przez lek. Dominika Cieniawskiego kierunek badań uważam cenny i wartościowy poznawczo. We „Wstępie” Kandydat przedstawił istotne dane dotyczące rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej. Wskazał na znaczenie modyfikacji stylu życia, farmakoterapii oraz monitoringu pacjentów. W posumowaniu bardzo dobrze i szczegółowo opracowanego zagadnienia stwierdza że wymagane są dodatkowe prospektywne badania, aby dokładniej poznać problem cukrzycy potransplantacyjnej i jej wpływ na przeżywalność i powikłania u chorych po przeszczepieniu nerki. W dalszej części Wstępu opisane zostały inne ważne powikłania występujące u biorców narządów. Powikłania infekcyjne, które należą do najczęstszych powikłań zarówno bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze. Autor opisał problem rozwoju nowotworów będący następstwem leczenia immunosupresyjnego. Obecnie nowotwory według Acuna SA i współ. Jama Oncol. /2016/ stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki. Chorzy po transplantacji nerki obciążeni są ogromnym ryzykiem rozwoju bardzo wielu powikłań wczesnych jak i odległych, dlatego wydaje się być wskazane holistyczne podejście do problemu, co może poprawić rokowanie i przeżywalność.

Interesująco napisany „Wstęp” stanowił podstawę do podjęcia badań będących przedmiotem ocenianej dysertacji doktorskiej. Cele pracy zostały szczegółowo sprecyzowane i konsekwentnie są realizowane w dalszej części pracy.

Należy podkreślić ich oryginalność oraz istotne znaczenie kliniczne. W części „Materiał i Metody” Kandydat opisał grupę badaną i przedstawił metodologię badań wykorzystanych w pracy. Kandydat uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego /29.01.2015/ na przeprowadzenie badań. Przedmiotem badań było 212 chorych po przeszczepie nerki w wieku od 16-78 lat, pozostających pod kontrolą Poradni Chorych po Przeszczepie Nerki przy Klinice Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Grupa badania jest reprezentatywna. Okres obserwacji wynosił 2 lata od momentu transplantacji. Za punkty końcowe przyjęto powrót chorego do programu hemodializoterapii lub zgon. Każdy pacjent podpisał pisemną zgodą na udział w badaniu.

Badanie miało charakter retrospektywny i złożony. Część informacji i danych zostało uzyskanych z dokumentacji medycznej, inne pochodziły z sondażu diagnostycznego przy użyciu kwestionariusza, pozostałą część stanowiły badania antropometryczne oraz standardowe badania kontrolne wraz z poziomem hemoglobiny glikowanej /HbA1c/.

Do analizy włączono również wyniki badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych z pierwszych dwóch lat po przeszczepieniu nerki zawarte w kartotekach ambulatoryjnych oraz systemach komputerowych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Informacje na temat stanu immunologicznego biorców i dane dotyczące zabiegów chirurgicznych pochodziły z krajowych rejestrów Poltransplantu i dokumentacji pacjentów. Opis części metodycznej jest szczegółowy i nie budzi wątpliwości pod względem merytorycznym.

Zastosowane metody statystyczne

Metody statystyczne zastosowane zostały prawidłowo. W badaniu wykorzystano analizę przeżycia Kaplana-Meiera, test X², test t-Studenta, test Manna-Whitneya oraz regresję wieloczynnikową Anova. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Rozdział „Wyniki” zawiera obszerne i szczegółowo zaprezentowane wyniki w tabelach, na rycinach, histogramach. Analizę danych ułatwiają opisy i komentarze Doktoranta.

Wykazano, że przeżywalność przeszczepionych nerek i biorców w pierwszych dwóch latach po zabiegu jest na wysokim poziomie. Obserwowana jest poprawa krótkoterminowych przeżyć biorców i przeszczepów. Oryginalną obserwacją pozostaje twierdzenie, że czynność przeszczepionej nerki jest jednym z najlepszych markerów prognostycznych ewentualnych dalszych powikłań. Nie mniej Autor postuluje, że ocena wartości prognostycznej czynności nerek przeszczepionych w pierwszych 2 latach po przeszczepie wymaga przeprowadzenia dalszych prospektywnych badań. Doktorant w swojej rozprawie skoncentrował się na wpływie cukrzycy na występowanie powikłań, przeżycie biorców oraz czynność i przeżycie nerki przeszczepionej w okresie 24 miesięcy po transplantacji.

Autor wykazał wysoką 28%-ową częstość występowania cukrzycy potransplantacyjnej. Istotnym spostrzeżeniem badawczym jest fakt, że obecność cukrzycy nie zwiększała ryzyka zgonu biorców i utraty czynności nerki przeszczepionej w pierwszych 2 latach po transplantacji w badanej grupie. Pacjenci analizowani przez Doktoranta w pierwszych 2 latach wykazywali znamienny przyrost masy ciała i wzrost BMI, dotyczyło to szczególnie grupy biorców z cukrzycą.

Do niewątpliwych osiągnięć Doktoranta należy wykazanie, że u chorych po przeszczepieniu nerki bez cukrzycy, lepsza czynność nerki przeszczepionej/ $eGFR > 60$ ml/min/1,73m²/ była związana z niższymi wartościami HbA_{1c}. Natomiast Autor potwierdził znany fakt, iż wartości HbA_{1c} u chorych z cukrzycą były wyższe.

Uzyskane przez lek. Dominika Cieniawskiego wyniki badań są zgodne z danymi z piśmiennictwa z których wynika, że pacjenci po przeszczepieniu nerki są grupą z dużym ryzykiem powikłań szczególnie infekcyjnych. Przedstawione wyniki mają nie tylko wartości poznawcze, ale są niezwykle ważne klinicznie.

W „Dyskusji” Doktorant analizuje uzyskane wyniki w aspekcie ich praktycznego znaczenia i przedstawia szerszy kontekst badań w zakresie transplantologii i nefrologii. Dyskusja jest dobrze napisanym rozdziałem wyjaśniającym wiele problemów u chorych po przeszczepieniu nerki ale wskazującym również na obszary kontrowersyjne.

Chciałabym zwrócić uwagę na rozdział „Ograniczenia badania” w którym Kandydat przedstawia pewne niedoskonałości badawcze wynikające z braku dostępności do dokumentacji medycznej jak i niepełnych rozpoznań klinicznych. Pracę kończy 9 rozbudowanych wniosków, w pełni odpowiadających na cele pracy. Wnioski zawierają oryginalne obserwacje Autora. Wnioski 6,7,8 zdaniem recenzenta istotnie modyfikują spojrzenie na wpływ cukrzycy na czynność nerki przeszczepionej w okresie pierwszych 24 miesięcy po transplantacji.

Piśmiennictwo liczy 120 współczesnych pozycji związanych z tematem pracy i dobrze cytowanych. Praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim.

Znaczenie kliniczne i praktyczne wniosków wynikających z przeprowadzonych badań

Doktorant w recenzowanej dysertacji doktorskiej podjął próbę oceny 2-letniego przeżycia narządów i biorców oraz określenia częstości i ciężkości powikłań. Oryginalnym i ważnym

w aspekcie praktyki klinicznej było badanie wpływu cukrzycy potransplantacyjnej na występowanie powikłań jak i na czynność i przeżycie przeszczepionej nerki.

Uzyskane wyniki badań posiadają mają ważne znaczenie praktyczne, zaś wnioski cechuje pewien element innowacyjności. Jako nefrolog z dużym zainteresowaniem zapoznałam się z pracą doktorską, która dostarczyła mi nowych, wartościowych danych. Pracę oceniam wysoko.

Redakcja pracy

Praca napisana jest w sposób logiczny, ma czytelny i przejrzysty graficzny układ prezentacji. Należy podkreślić duży wkład Doktoranta w realizację dysertacji doktorskiej.

Uwagi recenzenta

Korzystając z praw recenzenta proszę o wyjaśnienie czy rokowanie co do ryzyka zgonu biorców lub utraty czynności nerki przeszczepionej u pacjentów w cukrzycą typu 1 i typu 2 różni się od pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną.

Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska lek. Dominika Cieniawskiego jest oryginalnym opracowaniem naukowym. Przetawione wyniki badań jak i wnioski mają charakter poznawczy oraz praktyczny. Stwierdzam, że praca jest oryginalnym dorobkiem Doktoranta i spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medium wniosek o dopuszczenie lek. Dominika Cieniawskiego dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uwzględniając dużą wartość poznawczą, a przede wszystkim kliniczną pracy doktorskiej wnioskuję o jej wyróżnienie.

*Śląska Wyższa Szkoła Medyczna
w Katowicach
40-085 Katowice, ul. A. Mickiewicza 29
NIP: 6342683666 REGON: 240917110
tel./fax (032) 207-27-00*

Prof. zw. dr hab. n med.
Ewa Żukowska-Szczechowska

