

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Anny Kozłowskiej

pt: **Analiza zależności pomiędzy przewlekłym zmęczeniem i jakością życia, wybranymi czynnikami klinicznymi oraz demograficznymi chorych na reumatoidalne zapalenie stawów**

''

Rozprawa została napisana pod kierunkiem dr hab. n. o zdr. Grażyny Bączyk w Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) definiowane jest jako „przewlekła układowa choroba tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzująca się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadząca do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci”. Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłym schorzeniem zapalnym atakującym stawy i różne narządy. Najbardziej charakterystycznymi objawami są ból, sztywność oraz obrzęk stawów rąk i stóp, ale zapalenie może dotyczyć także innych stawów. Zmiany o podłożu zapalnym powstają w błonie maziowej stawów, chrząstki i kości. Etiologia schorzenia nie jest dokładnie poznana, a wpływ na rozwój RZS mają czynniki genetyczne, immunologiczne i środowiskowe. W krajach rozwiniętych na RZS choruje około 1 na 100 osób, trzykrotnie więcej kobiet niż mężczyzn. Choroba z reguły ujawnia się między 30 a 50 rokiem życia u kobiet, natomiast u mężczyzn częstość jej występowania zwiększa się z wiekiem. Konsekwencją schorzenia jest występowanie problemu przewlekłego zmęczenia u większości chorych. Różne czynniki kliniczne i demograficzne mają wpływ na natężenie tego wieloaspektowego problemu. Jak do tej pory ocena poziomu zmęczenia nie była zbyt często podejmowana w badaniach polskich, stąd Doktorantka uznała za słuszne podjęcie w tej kwestii badań.

Doktorantka skupiła swoją uwagę na ważnym z punktu widzenia naukowego oraz praktycznego projekcie badawczym, którego celem była ocena poziomu przewlekłego zmęczenia u pacjentów z RZS.

Doktorantka zaplanowała i prowadziła swoje badanie wokół postawionych celów szczegółowych dotyczących ogólnej oceny jakości życia chorych z RZS oraz wpływu przewlekłego zmęczenia na jego jakość. Autorka poddała analizie związek pomiędzy przewlekłym zmęczeniem a czynnikami demograficznymi i klinicznymi. Po postawieniu celów szczegółowych badania sformułowano szczegółowe problemy badawcze. Doktorantka nie postawiła jednak hipotez badawczych w swojej pracy.

Rozprawa ma układ charakterystyczny dla prac doktorskich, a mianowicie składa się z części wstępnej- teoretycznej, metodologicznej i empirycznej. Całość pracy zawarta jest na 101 stronach, część teoretyczna zajmuje 24 strony, część metodologiczna 6 stron, wyniki badań 30 stron, dyskusja 9 stron. W pracy zamieszczono również streszczenie w j. polskim i angielskim, spis tabel i rycin, natomiast na końcu

znajduje się piśmiennictwo, spis tabel i rycin, załączniki w postaci skal. Autorka oparła swoją dysertację na aktualnym piśmiennictwie naukowym krajowym oraz zagranicznym w liczbie 79 pozycji.

Część teoretyczna pracy jest wprowadzeniem w zagadnienie RZS, przedstawiono definicję, szczegółową etiologię oraz patomorfologię. Następnie Autorka opisała szczegółowo objawy towarzyszące schorzeniu, gdzie dominującymi są ból i obrzęk symetrycznych stawów oraz sztywność poranna. W przebiegu RZS zajęte mogą być wszystkie stawy i najczęściej dotyczą kończyn górnych i dolnych, kręgosłupa szyjnego, stawów żuchwowo-skroniowych czy mostkowo-obojęzycznych. Opisano również szereg zmian pozastawowych oraz ocenę aktywności choroby. Następnie Doktorantka omówiła proces diagnostyczny, aktualne wytyczne klasyfikacji wg ACR/EULAR z 2010r oraz przeanalizowała różnorodne metody leczenia. Omówiono również problem przewlekłego zmęczenia u osób z RZS mający wpływ na ogólne funkcjonowanie, a którego etiologia jest bardzo złożona, wieloprzyczynowa i wielowymiarowa na podłożu fizycznym, fizjologicznym i biochemicznym a także psychologicznym.

W oparciu o właściwy dobór literatury tematu - na poziomie teoretycznym - Autorka omówiła podstawowe kategorie pojęciowe i nadała im znaczenie empiryczne. Doktorantka starała się precyzyjnie i sumiennie omówić poszczególne kwestie, troszcząc się o trafność używanych pojęć.

Część metodologiczna pracy zawiera ważne elementy, które powinny być rozważone w procesie badań. Określono cel główny i szczegółowe badań oraz pytania badawcze.

Celem badań była ocena związku pomiędzy przewlekłym zmęczeniem u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów a jakością życia oraz wybranymi czynnikami klinicznymi i demograficznymi.

Wyłoniono również problemy badawcze, wg których zaplanowano przebieg badań.

- 1) Jaki jest poziom zmęczenia u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów?
- 2) Czy istnieje zależność pomiędzy przewlekłym zmęczeniem i jakością życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów?
- 3) Czy istnieje zależność pomiędzy przewlekłym zmęczeniem i czynnikami demograficznymi u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów?
- 4) Czy istnieje zależność pomiędzy przewlekłym zmęczeniem i czynnikami klinicznymi u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów?
- 5) Czy istnieje korelacja pomiędzy poziomem zmęczenia a zmiennymi niezależnymi?
- 6) Jakie czynniki łącznie wpływają na poziom zmęczenia?
 - a. Czy stężenie hemoglobiny, CRP i RF (łącznie) wpływają na poziom zmęczenia?
 - b. Czy rodzaj leczenia farmakologicznego i aktywność choroby (łącznie) wpływają na poziom zmęczenia?
 - c. Czy ból, sztywność poranna (w minutach), stężenie hemoglobiny, tkliwość stawów i aktywność choroby (łącznie) wpływają na poziom zmęczenia?



Materiał badawczy stanowiło 142 chorych na RZS wg kryteriów EULAR (zarówno w okresie remisji jak i aktywnej postaci choroby). Ostatecznie do analizy statystycznej włączono 128 badanych. Wszyscy respondenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniach. Ankietę własnej konstrukcji i skale wypełniali samodzielnie lub z udziałem badacza. Respondenci mieli od 19 do 83 lat, a czas trwania choroby mieścił się w granicach od 2 miesięcy do 40 lat. Średnia wieku badanych wynosiła $53,8 \pm 14,5$, czas trwania choroby $11,1 \pm 8,7$, leczenie biologiczne było zastosowane u 18,8% a niebiologiczne wśród 81,3%. Aktywnych zawodowo było tylko 50% badanych.

Badania były prowadzone w latach 2016 – 2018 w Ortopedyczno–Rehabilitacyjnym Szpitalu Klinicznym im. M. Degi UM oraz w Wielospecjalistycznym Szpitalu Miejskim im. J. Strusia w Poznaniu. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nr 46/16 i 564/16.

W sekcji Materiał badawczy nie zamieszczono informacji o kryteriach wyłączenia z badania.

Badania oparto na następujących narzędziach badawczych:

Do oceny nasilenia przewlekłego zmęczenia zastosowano:

- 1) Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F),
- 2) SF-36 dziedzina WITALNOŚĆ – Medical Outcomes Study Short Form 36 vitality scores.

Do oceny jakości życia wykorzystano specyficzną skalę Arthritis Impact Measurement Scales-2 (AIMS-2).

Do oceny czynników klinicznych i demograficznych zastosowano autorski kwestionariusz.

Autorka nie zamieściła jednak informacji o właściwościach walidacyjnych ww kwestionariuszy w wersji polskiej.

Następnie Autorka przystąpiła do omówienia zebranego materiału badawczego w sekcji Wyniki, które zaprezentowano szczegółowo na rycinach i tabelach. Zmienne jakościowe opisano za pomocą liczebności (n) oraz częstości (%), a zmienne mierzalne opisano za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany oraz wartości minimalnej i maksymalnej.

Ze względu na charakter zmiennych (zmienne mierzalne opisane na skali porządkowej oraz brak normalności rozkładu zmiennych ilościowych) do analiz statystycznych użyto testów nieparametrycznych.

Zastosowano zaawansowane metody analizy statystycznej m.inn. test Manna-Whitneya, test Kruskala-Wallisa, współczynnik korelacji rang Spearmana, ANOVA Friedmana i test post hoc- Dunna w celu dokładnego sprawdzenia, między którymi dziedzinami występują istotne różnice. Do oceny wpływu kilku zmiennych niezależnych na poziom zmęczenia zastosowano regresję wieloraką.

Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA 10 PL.

Podsumowania statystyczne wyników badań zamieszczono w przejrzystych tabelach w liczbie 38 oraz na 11 rycinach. Pod tabelami warto opisać zastosowane w nich skróty, co ułatwia czytelnikowi analizę.

Przy omawianiu tabel ze skalami pomiarowymi warto odnieść się do wyniku np. mierzone zmęczenie chorych wynosiło $24,1 \pm 9,1$ pkt. co wskazuje na średni wynik w skali FACIT-F (str.40). Podobnie jak w następnych opisach.

Szczegółowe analizy w tabelach ad punktów w skalach(np.tab.8 i pozostałe) uważam za zbyteczne.

Dublowanie wyników w tabelach i na rycinach również nie jest konieczne.

Zastanawiający jest brak korelacji między skalą a SF-36 a FACIT-F oraz między SF-36 a AIMS-2 ($p > 0,05$).

Należy stosować czas przeszły w całej sekcji wyniki, które dobrze jest również opisać ściśle wg przyjętych wcześniej problemów badawczych.

Po zaprezentowaniu wyników badań Autorka podjęła merytoryczną dyskusję, w której porównała wyniki badań własnych z badaniami innych autorów. Dyskusję dobrze jest również przeprowadzić wg założonych wcześniej pytań badawczych.

Być może podział grupy badanej na pacjentów w aktywnej i nieaktywnej fazie choroby, wiek oraz zmiany metod leczenia miałyby wpływ na uzyskane wyniki. Warto by było taką analizę w przyszłości przeprowadzić. Autorka zauważa to również w ograniczeniach badania pod koniec dyskusji.

Pracę kończą wnioski uzyskane po analizie wyników przeprowadzonych badań, które korelują z postawionymi celami badawczymi:

1. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów prezentują objaw przewlekłego zmęczenia w stopniu znacznym. Nie wykazano związku czynników demograficznych z poziomem zmęczenia. Natomiast poziom zmęczenia koreluje z bólem, długo trwającą sztywnością poranną, aktywną postacią choroby, nasiloną bolesnością uściskową stawów oraz niskimi wartościami hemoglobiny.
2. Wyższe nasilenie przewlekłego zmęczenia u badanych wpływa na złą jakość życia w obszarach: mobilność, chodzenie i zginanie się, funkcja ręki i palców, funkcja ramienia, samoopieka, aktywność społeczna, ból stawowy, poziom napięcia emocjonalnego, nastrój i satysfakcja, wpływając na nie negatywnie. Im wyższe wartości zmęczenia, tym niższa jakość życia w obszarach: mobilność, chodzenie i zginanie się, funkcja ręki i palców, funkcja ramienia, samoopieka, aktywność społeczna, ból stawowy, poziom napięcia emocjonalnego, nastrój i satysfakcja.
3. Objaw zmęczenia powinien być każdorazowo brany pod uwagę przy przeprowadzaniu wywiadu z pacjentem, zarówno przez personel pielęgniarski, jak i lekarski. Analizując go należy indywidualnie podchodzić do każdego pacjenta, korzystając z istniejących już kwestionariuszy lub zadając kluczowe pytania pozwalające na rozeznanie sytuacji.

Ad wniosku nr jeden, skłaniałabym się do określenia objawów przewlekłego zmęczenia w stopniu średnim, na co wskazuje wynik w skali FACIT-F.

Warto byłoby podkreślić w przyszłych publikacjach, że na podstawie zaawansowanych technik statystycznych (wynik regresji wielorakiej krokowej postępującej) można hipotetycznie prognozować pewne zjawiska np. ad zwiększenia stężenia hemoglobiny o jedną jednostkę, który spowoduje

zmniejszenie nasilenia objawów zmęczenia badanych (w skali FACIT-F średnio o $0,591 \pm 0,296$ pkt.) przy pozostałych zmiennych pozostających na stałym poziomie.

Natomiast, zwiększenie odczuwania bólu badane w skali VAS o jeden centymetr przypuszczalnie spowoduje nasilenie objawów zmęczenia w skali FACIT-F średnio o $1,258 \pm 0,321$ pkt. oraz zwiększenie Articular index o jeden punkt spowoduje również zwiększenie poziomu przewlekłego zmęczenia w skali FACIT-F średnio o $0,094 \pm 0,044$ pkt. Hipotetycznie, zwiększenie aktywności choroby wg DAS28 o jeden punkt spowoduje zwiększenie nasilenia objawów zmęczenia w skali (FACIT-F średnio o $2,893 \pm 0,877$ pkt.). Powyższe uwagi i wnioski mają prawdopodobne znaczenie praktyczne w planowaniu leczenia, pielęgnacji i rehabilitacji pacjentów.

W dysertacji posługiwano się poprawnym językiem zastosowanych technik badawczych.

Z obowiązku recenzenta i naukowego punktu widzenia chciałabym zaznaczyć, że wszystkie uwagi zamieszczone powyżej nie mają wpływu na jakość merytoryczną pracy, natomiast mogą służyć jako wskazówki ad przygotowania przyszłych publikacji na bazie tego wartościowego materiału badawczego.

Konkluzja

Dysertacja mgr Katarzyny Anny Kozłowskiej stanowi istotny teoretyczny i praktyczny wkład do poznania funkcjonowania pacjentów z RZS w odniesieniu do jakości życia oraz badania problemów przewlekłego zmęczenia.

Doktorantka potrafiła uzyskane wyniki badań własnych przenieść do praktyki oraz porównać wyniki własne z innymi badaniami. Uczyniła to z dużą dokładnością i starannością. Autorka posiada kompetencje stosowania metod ilościowych oraz analizy danych empirycznych. Otrzymane w pracy wyniki stanowią samodzielny i oryginalny dorobek naukowy. Z tego powodu oceniam ją bardzo dobrze.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska stanowi dojrzałą pracę spełniającą kryterium aktualności, ważności i oryginalności oraz wszystkie wymagane kryteria określone przez stosowne przepisy.

Rozprawa doktorska pt: Analiza zależności pomiędzy przewlekłym zmęczeniem i jakością życia, wybranymi czynnikami klinicznymi oraz demograficznymi chorych na reumatoidalne zapalenie stawów odpowiada w pełni warunkom określonym w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595 z późn.zm). Z tego powodu mam zaszczyt wnieść wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Katarzyny Anny Kozłowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Bydgoszcz, 6 maj 2022r

M. Muszałik

dr hab. Marta Muszałik
PROFESOR
UMK CM w Bydgoszczy

mm