

KLINIA KARDIOLOGII, LIPIDOLOGII
i CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH
z OINK
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14
Białystok



Department of Cardiology, Lipidology,
and Internal Medicine with Intensive
Cardiac Care Unit
Medical University of Białystok
Zurawia Street 14
Białystok

Tel. (+48 85) 831 86 56

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk

Białystok, 10.10.2024.

Prof. Anna Tomaszuk-Kazberuk

Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

lek. **Marty Karczewskiej-Mastalerz**

**pt. "Ocena wpływu krótkotrwałej, głębokiej niedoczynności tarczycy
na funkcje układu krążenia, sztywność tętnic i skład ustroju."**

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów dokrewnych i stanowi ok. 1,5 % wykrywanych nowotworów złośliwych u człowieka. W ostatnim czasie obserwujemy wyraźny wzrost częstości jego wykrywania. Wynika to z rosnącej częstości rozpoznawania raka brodawkowatego tarczycy. Ma tu m.in. znaczenie poprawa możliwości diagnostycznych i wzrostu świadomości społeczeństwa oraz niekorzystne zmiany środowiska. Rak brodawkowaty i pęcherzykowy, są najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi tarczycy.

Jeśli terapia prowadzona jest zgodnie ze standardami, zróżnicowane raki tarczycy są nowotworami o zazwyczaj dobrym rokowaniu i niskiej śmiertelności. Przerzuty odległe występują u 10-15 proc. chorych. Około 60 % przerzutów wykazuje zdolność gromadzenia jodu, co wykorzystywane jest w leczeniu radykalnym lub paliatywnym jodem promieniotwórczym.

Mimo że raki tarczycy charakteryzują się dobrym rokowaniem, to świadomość choroby, poczucie zagrożenia u chorych z tego typu nowotworami są podobne jak u chorych

na inne nowotwory złośliwe. Dodatkowo jakość życia obniża się w okresach hipotyreozy związanych z odstawieniem tyroksyny przed badaniami diagnostycznymi lub leczeniem jodem promieniotwórczym.

Dlatego też temat podjęty przez Doktorantkę jest aktualny i ważny w kontekście leczenia osób z rakiem tarczycy i wpływu tej terapii na układ krążenia .

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 91 stron i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: szeroki wstęp, hipotezę badawczą, cele pracy, grupa badana i metody, wyniki, dyskusję, ograniczenia pracy, wnioski oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Rozprawa zawiera 9 dobrze wykonanych kolorowych rycin, 13 tabel, a także liczące 169 pozycji dobrze dobrane, aktualne piśmiennictwo. Całość przygotowana jest starannie i bardzo klarowne.

W obszernym wstępie Doktorantka podaje aktualne dane dotyczące mechanizmu działania i funkcji tarczycy, wpływu hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy, na metabolizm lipidów, na układ krzepnięcia, wpływ niedoczynności i nadczynności tarczycy na układ sercowo-naczyniowy, monitorowanie po wstępnym leczeniu raka. Poza tym Autorka szeroko omawia problematykę raka tarczycy. Następnie skupia się na rodzajach raków tarczycy, objawach i diagnostyce. Wyczerpująco opisuje także leczenie raka tarczycy i rokowanie.

Wstęp napisany jest ciekawie i przejrzysto, a sposób przedstawienia problemu wskazuje na szeroką wiedzę. Autorka potrafi stosownie selekcjonować informacje o istotnym znaczeniu dla analizowanego problemu i odpowiednio dobiera pozycje piśmiennictwa. Tekst czyta się z przyjemnością.

Osobne rozdziały zostały poświęcone metodom pracy, czyli bardzo szczegółowej diagnostyce. Uważam, że Doktorantka w jasny sposób opisała grupę badaną, kryteria włączenia, dane demograficzne, dane kliniczne, badania laboratoryjne, EKG, badanie echokardiograficzne, fotopletyzmograficzną ocenę sztywności i napięcia naczyń, hemodynamikę centralnej metody analizy fali tętna oraz analizy składu ciała metodą elektrycznej bioimpedancji oraz metody statystyczne.

Celem podjętych przez Doktorantkę badań była ocena wpływu głębokiej, krótkotrwałej niedoczynności tarczycy na wybrane parametry funkcji serca oceniane metodą przezklatkowego badania echokardiograficznego; ocena wpływu głębokiej, krótkotrwałej niedoczynności tarczycy na centralną hemodynamikę i sztywność naczyń krwionośnych;

wpływ zaawansowanej, krótkotrwałej niedoczynności tarczycy na skład ciała oraz poszukiwanie zależności pomiędzy badanymi parametrami funkcji układu krążenia, sztywności naczyń i składem ustroju a stężeniem TSH, FT3, FT4 i stosunkiem FT3 do FT4.

Cel pracy jest według mnie dobrze uzasadniony. W dostępnym piśmiennictwie brakuje prac, które podejmują taki temat.

Kolejno lek. Marta Karczewska-Mastalerz przedstawia charakterystykę kliniczną grupy badanej. Praca została zrealizowana w oparciu o materiał zgromadzony w Katedrze i Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Grupę badaną stanowiło 38 pacjentek w wieku od 23 do 47 lat poddanych totalnej tyreoidektomii z powodu raka brodawkowego tarczycy. Do badań włączono kobiety bez chorób towarzyszących, niestosujące przewlekłe leków z wyjątkiem substytucji hormonalnej. Badania przeprowadzono dwukrotnie w odstępie 6 miesięcy:

- I faza – pacjentki w trakcie standardowej substytucji L-tyroksyną;
- II faza – pacjentki w okresie zamierzonej, skrajnej hipotyreozy, po co najmniej czterotygodniowym okresie odstawienia leczenia L-tyroksyną w celu oceny aktywności procesu nowotworowego.

Autorka opisała metodykę badań w sposób skrupulatny. Zrobiła to jednocześnie w sposób przystępny i przejrzysty. Trzeba jednak pamiętać, i to jest rodzaj zastrzeżenia, że stosowanie Thyrogenu po operacji zróżnicowanego raka tarczycy jest obecnie zalecane i powszechnie stosowane w naszym kraju od kilku lat. Naturalnie każdy przypadek raka jest pod tym względem rozpatrywany indywidualnie. Metodyka oraz zastosowane w pracy obliczenia statystyczne są właściwe. Doktorantka dokonała drobiazgowej analizy szeregu parametrów klinicznych, biochemicznych oraz echokardiograficznych.

W oparciu o przeprowadzone analizy lek. Marta Karczewska-Mastalerz uzyskała szereg interesujących wyników. Doktorantka przedstawiła wyniki w sposób jasny, a jednocześnie wyczerpujący. Posłużyła się w tym celu szczegółowymi tabelami. W dyskusji Doktorantka wnikliwie omawia rozmaite parametry dotyczące kobiet po usunięciu tarczycy.

Analiza wyników własnych w odniesieniu do tych uzyskanych przez innych badaczy świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym w zakresie prezentowanego tematu. Sposób, w jaki przedstawia i interpretuje zagadnienie dotyczące podobieństw i różnic w uzyskanych wynikach jest logiczny i przejrzysty, oparty o właściwie dobrane piśmiennictwo. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała wnioski, które odpowiadają na postawione w pracy cele i znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach. Mianowicie

Doktorantka stwierdziła m.in., że wywołanie głębokiej, krótkotrwałej niedoczynności tarczycy powoduje wystąpienie zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca przy niezmienionej frakcji wyrzutowej komory; zaawansowana, krótkotrwała niedoczynność tarczycy wiąże się z zaburzeniami funkcji skurczowej lewego przedsionka oraz pogorszeniem funkcji skurczowej prawej komory; przerwanie suplementacji L-tyroksyną u kobiet po totalnej tyreoidektomii prowadzi do zmniejszenia napięcia i sztywności naczyń; w trakcie głębokiej, krótkotrwałej niedoczynności tarczycy dochodzi do istotnego przyrostu masy ciała wynikającego z retencji wody w organizmie.

Najsilniejszym atutem prezentowanej przez Doktorantkę pracy jest szczegółowa metodyka zastosowana w badaniu. Ważne jest to, że wnioski płynące z badania mogą mieć bezpośredni wpływ na codzienną pracę lekarzy leczących pacjentki po usunięciu tarczycy. Podkreślę też, że Doktorantka przeprowadziła swoje badania pod opieką Pana Prof. Andrzeja Mińczykowskiego, niekwestionowanego autorytetu w dziedzinie echokardiografii.

Uwagi na temat ograniczeń mają charakter marginalny. Uważam, że można było skrócić pierwsze rozdziały wstępu. Myślę, że to zbyt szerokie potraktowanie tematu. We wstępie są drobne potknięcia gramatyczne, a w głównym tekście interpunkcyjne. Wyniki podane są jako ryciny i szczegółowe tabele. Doktorantka nie uniknęła jednak błędu, jakim jest powielanie tych samych wyników zarówno w tekście jak w tabelach. Istotnym punktem jest rozdział dotyczący ograniczeń pracy. Jest ich kilka, główne dotyczą braku grupy kontrolnej, małej liczby osób leczonych, oparciu badania wyłącznie na kobietach. Dodatkowo wprowadzenie egzogennej stymulacji TSH przy użyciu rhTSH do przeprowadzania kontrolnych badań diagnostycznych z podaniem radiojodu uniemożliwiło kontynuowanie badań. Część pacjentek początkowo włączonych do badań zrezygnowała z drugiego badania z powodu aktywności raka.

Przy okazji chciałabym zadać Doktorantce następujące pytania:

1. Czy badanie metodą strain byłoby przydatne w echokardiograficznej ocenie funkcji lewej i prawej komory w tym przypadku ?
2. Jaki jest główny mechanizm zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca przy niezmienionej frakcji wyrzutowej komory ?
3. W jakim stopniu krótkotrwała niedoczynność tarczycy jest zbieżna w swoich konsekwencjach dla serca i naczyń z długotrwałą niedoczynnością tarczycy ?
4. Czy dodatkowym wnioskiem byłoby zalecenie potwierdzające rutynowe stosowanie Thyrogenu, oczywiście, wyłączając szczególne przypadki ?

5. Czy w literaturze występują różnice dotyczące krótkotrwałej niedoczynności tarczycy w zależności od płci chorych ?

Podsumowując, praca lek. Marty Karczewskiej-Mastalerz stanowi wartościową rozprawę doktorską, którą charakteryzują: nowatorski charakter, dobry warsztat naukowy oraz istotne znaczenie kliniczne. Badanie zostało starannie przeprowadzone. Pragnę podkreślić, że wymagało dużego nakładu pracy. Rozprawa dowodzi umiejętności prowadzenia prac badawczych oraz rozwiązywania problemów naukowych.

Niniejsza praca spełnia ustawowe wymogi stawiane przed dysertacjami na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 13 ust. ustawy 1 z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.).

Dlatego mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Marty Karczewskiej-Mastalerz do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Anna Tomaszuk
- Kosbernik

