Warszawa, 25.04.2022

Dr hab. n. med. Justyna Czech-Kowalska, prof. IPCZD
Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Instytut „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka"
Al. Dzieci Polskich 20; 04-730 Warszawa

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk o zdrowiu mgr poł. Izabeli Mikulak pt. „Siatki centylowe dla noworodków urodzonych przedwcześnie"**
**Promotor: dr hab. n. med. Renata Bokiniec**
**Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka**
**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy niezmiernie ważkiego problemu w praktyce klinicznej, jakim jest ocena rozwoju noworodków urodzonych przedwcześnie na podstawie pomiarów antropometrycznych. Jest to podstawowe narzędzie do oceny rozwoju fizycznego, przy czym ustalenie czy uzyskane wartości mieszczą się w granicach normy, a zatem czy rozwój fizyczny dziecka jest prawidłowy, wymaga odniesienia do odpowiedniej normy dla wieku i płci. Doktorantka we wstępie szeroko omawia dostępne metody oceny rozwoju, w tym siatki centylowe dla dzieci urodzonych przedwcześnie, z zaznaczeniem, że obecnie rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Neonatologiczne do oceny dzieci urodzonych przedwcześnie są uaktualnione siatki centylowe opublikowane przez Fenton i wsp. w roku 2013 roku. Siatki te zostały przygotowane w oparciu o dane antropometryczne u niespełna 4 milionów noworodków urodzonych przedwcześnie z krajów wysokorozwiniętych. Warto podkreślić, że przynajmniej w części z badanych populacji nie uwzględniono noworodków z ciąż wielopłodowych, z wadami wrodzonymi czy potomstwa matek palących papierosy w ciąży, co jak wiadomo ma wpływ na pomiary antropometryczne, a szczególnie urodzeniową masę ciała. W tym kontekście podjęte przez doktorantkę wyzwanie opracowania siatek centylowych dla noworodków urodzonych przedwcześnie w warszawskim szpitalu III stopnia referencyjności, jako podwaliny pod opracowanie siatek centylowych dla polskich noworodków wydaje się ze wszech miar uzasadnione. Doktorantka jasno określiła również drugi cel badania, jakim było odniesienie utworzonych siatek własnych do krzywych referencyjnych Fenton z 2013 roku. Biorąc pod uwagę różnice w badanych populacjach tak postawiony cel również należy uznać za właściwy.

Rozprawa została przygotowana jako monografia, licząca sobie 97 stron. Tytuł pracy trafnie oddaje jej treść. Dysertacja zawiera wszystkie niezbędne, jasno opisane elementy t.j. teoretyczne wprowadzenie do zagadnienia, wydzielony opis celów pracy, opis materiału i metod badawczych, szeroką prezentację wyników ilustrowaną licznymi tabelami i rycinami, zakończone dyskusją i 5 wnioskami. Praca zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim, spis treści, spis tabel i rycin oraz alfabetyczny wykaz zastosowanych w pracy skrótów. Piśmiennictwo uporządkowane w kolejności alfabetycznej składa się z właściwie zacytowanych 129 pozycji, niestety zaledwie kilka z nich zostało opublikowanych w ostatnich 5 latach. Autorka załączyła również oświadczenie Komisji Bioetycznej przy WUM o przyjęciu do wiadomości informacji na temat badania i braku zastrzeżeń do ww. badania.

Wprowadzenie dotyczące założeń teoretycznych zostało zredagowane na 22 stronach z logicznie zaplanowanymi podrozdziałami, które zostały wzbogacone o czytelne ryciny i tabele. Jak już wspomniałam na wstępie Doktorantka szczegółowo odniosła się do problemu wcześniactwa i zaburzeń wzrastania, wykazując się przy tym znajomością tematu. Czynniki wpływające na zaburzenia wewnątrzmacicznego wzrastania, zostały czytelnie zaprezentowane w tabeli 4. Zabrakło mi jednak uwzględnienia takiego czynnika jakim jest ciąża wielopłodowa, która jak widomo wpływa na masę urodzeniową, szczególnie w przypadku patologii jaką jest zespół przetoczenia krwi między płodami. Wprowadzenie napisane jest bardzo starannie, choć w kilku miejscach nie udało się uniknąć użycia niefortunnych określeń, czy kolokwializmów („...w budowie noworodka obserwujemy dużą głowę i drobne pozostałe części ciała", „...duże wychudzenie...", „Ich przyczyną są ....mała wątroba (zmniejszone zapasy glikogenu)....".) Jako nieprecyzyjne uważam zdanie: „U noworodków SGA w wyniku przejściowej niedoczynności przytarczyc lub nadprodukcji kalcytoniny... dochodzi do wystąpienia hipokalcemii, czego ekspresją w wyglądzie dziecka jest bardzo duże ciemiączko". Można by uznać, że objawem przejściowej hipokalcemii jest powiększone ciemiączko, z czym trudno się zgodzić.

Grupę badaną stanowiło 3205 noworodków urodzonych przedwcześnie w II Katedrze oraz w Klinice Ginekologii i Położnictwa Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, leczonych w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie w latach 2002 –2013. Bez wątpienia taka duża liczebność grupy badanej jest ogromnym atutem dysertacji a jednocześnie musiała być dużym wyzwaniem dla Doktorantki. Analiza dokumentacji 3205 noworodków w celu pozyskania niezbędnych danych klinicznych i

antropometrycznych oraz przygotowanie stosowanej bazy danych do opracowań statystycznych musiały być czasochłonne i wymagały od Doktorantki zaangażowania i skrupulatności. Doktorantka bardzo przejrzyście przedstawiła charakterystykę grupy badanej, która uwzględnia dokładne liczebności w poszczególnych tygodniach ciąży (w zupełności wystarczająca byłaby prezentacja graficzna – Ryc. 10 bez dodatkowego opisu w tekście), płeć oraz podział uwzględniający ciąże wielopłodowe. W charakterystyce grupy badanej warto byłoby jednak przedstawić (w tabeli lub na rycinie) również odsetek dzieci z SGA (LGA) oraz długością ciała i obwodem głowy poniżej 10 centyla (>90 centyla), szczególnie, że do tych danych Doktorantka odnosi się w dyskusji). Warto byłoby również przedstawić inne parametry dotyczące noworodka czy przebiegu ciąży (m.in. wady wrodzone, zespoły genetyczne, wrodzone infekcje z grupy TORCH palenie tytoniu, cukrzyca), które mogłyby mieć potencjalny wpływ na pomiary antropometryczne noworodka po urodzeniu.
Chciałabym jednocześnie zwrócić uwagę, że dla uzyskania pełnego obrazu populacji badanej pewnego uściślenia wymaga kwestia kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Jako jedyne kryterium włączenia podano wiek ciążowy poniżej 37+0/7. W opisie grupy badanej brakuje jasnej informacji, czy do badania włączono wszystkie kolejno urodzone wcześniaki, czy tylko żywo urodzone dzieci. Można się jedynie domyślać, iż do badania włączono jedynie żywo urodzone dzieci, ze względu na zdanie „....leczonych w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka". Natomiast w opisie grupy badanej nie znalazłam żadnej informacji co do ew. kryteriów wykluczenia. Pomimo w/w zastrzeżeń, chciałabym jeszcze raz podkreślić imponującą wielkość grupy badanej.

Uzyskane wyniki, w tym opracowane na podstawie materiału własnego siatki centylowe dla noworodków urodzonych przedwcześnie, jak i ich porównanie z siatkami referencyjnymi Fenton i wsp. z 2013 roku, Doktorantka przedstawiała na 37 stronach zarówno w zwięzłej formie opisowej, jak i z wykorzystaniem czytelnych, dobrze opisanych 16 tabel i 18 rycin. Umieszczenie tabel i rycin w bezpośrednim, logicznym związku z tekstem ułatwia zapoznanie się ze szczegółowymi, jakże obszernymi wynikami. Pomimo bardzo dużej ilości prezentowanych danych, dzięki zachowaniu stałego schematu, wysokiej precyzji i jakości danych graficznych, autorka pozwala czytającemu bez trudu zapoznać się z wynikami swojej pracy. Jedyna uwaga dotyczy sposobu przedstawienia porównania między grupą badaną a noworodkami z grupy Fenton w przypadku braku różnic istotnych statystycznie (np. dla masy ciała u dziewczynek: zamiast określenia w zdecydowanej większości – podałabym konkretną wartość- 77% noworodków płci żeńskiej z grupy badanej miało wyższą, a 23% niższą masę urodzeniową niż noworodki z grupy Fenton, jednak różnice te okazały się być nieistotne statystycznie). Nasuwa się jeszcze jedna sugestia dotycząca prezentacji wyników w

przypadku braku danych u pewnej grupy pacjentów. Wobec informacji zawartej w metodyce, iż nie wszystkie noworodki miały wykonane pomiary obwodu głowy, klatki piersiowej i brzucha warto aby w wynikach (ew. w metodyce) znalazły się informacje o liczbie noworodków u których w/w pomiary nie zostały wykonane czy tez liczebności populacji, która stanowiła podstawę opracowania siatki centylowej dla w/w parametrów.

W rozdziale 8 (Dyskusja) Autorka dość sprawnie zinterpretowała wyniki własne oraz odniosła je do danych z innych publikacji, co świadczy o znajomości omawianego tematu i wystarczającym warsztacie naukowym Doktorantki. Choć bez wątpienia objętość dyskusji (5 stron!) nie jest imponująca. Uważam, że warto by szerzej omówić możliwe przyczyny braku różnic w masie ciała miedzy populacją badaną a populacją Fenton, pomimo iż w populacji badanej, jak sama zauważa Doktorantka, znalazły się także noworodki z ciąż wielopłodowych, z wadami wrodzonymi i zakażeniami lub nieprawidłowościami kariotypu. Niestety pewien niedosyt pozostawia również dobór piśmiennictwa. W dyskusji zacytowano zdecydowanie mniej prac niż we wprowadzeniu, przy czym liczba nowych publikacji z ostatnich 5 lat jest więcej niż skromna. Za to godna pochwały jest świadomość Doktorantki dotycząca ograniczeń badania oraz jego mocnych stron, co zostało jasno przedstawione w końcowej części omówienia wyników. Na koniec dyskusji Doktorantka kreśli dalsze plany badawcze, co świadczy o wnikliwości i dojrzałości naukowej Doktorantki.

Doktorantka sformułowała 5 wniosków, z czego 3 z nich (wniosek 2, 3 i 4) są w pewnym stopniu powtórzeniem wyników i w mojej ocenie korzystne byłoby ich przeredagowanie. Obawiam się, że podczas redagowania wniosku nr 2 wkradł się błąd. Zapewne Doktorantka miała na myśli „z wyjątkiem masy ciała" – bo na to wskazują uzyskane wyniki a nie „z wyjątkiem długości ciała". Z obowiązku recenzenta zwracam również uwagę na potrzebę korekty nieprawidłowej numeracji wniosków.

Podsumowanie

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską mgr poł. Izabeli Mikulak, pomimo zgłoszonych przeze mnie uwag dotyczących kryteriów wyłączenia, poszerzenia dyskusji z uwzględnieniem najnowszego piśmiennictwa, czy modyfikacji wniosków oraz drobnych uwag natury redakcyjnej oceniam jako wartościową i możliwą do wykorzystania w praktyce klinicznej. Zgłoszone uwagi z powodzeniem mogą zostać uwzględnione przy ostatecznym przygotowaniu pracy do publikacji. Rozprawa mgr poł. Izabeli Mikulak stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego oraz wskazuje na umiejętności Doktorantki do samodzielnego prowadzenia pracy

naukowej. Imponująca wielkość populacji badanej i bardzo czytelna prezentacja obszernych wyników badania wskazuje, iż Doktorantka dysponuje zarówno umiejętnościami praktycznymi, jak i stosowną wiedzą teoretyczną do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Uważam, że mgr poł. Izabela Mikulak spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr65, poz595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r, przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r poz.1669 z późn.zm).

W związku z tym wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr poł. Izabeli Mikulak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

Dr hab. n. med. Justyna Czech-Kowalska, prof IPCZD