



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Neonatologii

Kierownik; prof. dr hab. med. Barbara Królak-Olejek

Wasze pismo z dnia:

Wasz znak:

Nasz znak:
WL-30/ /21

Data
Wrocław 22.12.2021

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej lek. Beaty Borek-Dzięcioł,
pt.: „Potomstwo kobiet biorczyń narządu - wybrane zagadnienia ”**

Postęp w dziedzinie transplantologii pozwala kobietom po przeszczepieniu narządów na posiadanie potomstwa. Stosowanie przewlekłej immunosupresji w okresie ciąży może wpływać niekorzystnie na rozwijający się płód, a następnie stan noworodka i dziecka w przyszłości. Każda ciąża po przeszczepieniu narządu jest ciążą wysokiego ryzyka. Ponad połowa noworodków to wcześniaki i noworodki z małą urodzeniową masą ciała. Istotnym czynnikiem zmniejszającym ich zachorowalność i umożliwiającym osiągnięcie optymalnego rozwoju i stanu zdrowia jest mleko własnej mamy. Zatem karmienie piersią byłoby niezwykle korzystne dla populacji dzieci matek po transplantacji narządu.

Ocena wpływu ekspozycji płodu w łonie matki i niemowlęcia karmionego piersią na przewlekłą immunosupresję matki, biorczyni narządu nie została jednoznacznie określona. Istotne jest uzupełnienie wiedzy dotyczącej jakości zdrowia potomstwa, a także bezpieczeństwa karmienia piersią w tej grupie pacjentów. Uzyskane dane mogą stanowić podstawy do ustalenia standardu postępowania, nie tylko w okresie ciąży, ale przede wszystkim po urodzeniu, a zwłaszcza postępowania żywieniowego. Temat podjęty przez Doktorantkę uważam za oryginalny, jednocześnie bardzo istotny z punktu widzenia nie tylko naukowego, ale przede wszystkim praktycznego.

Przedstawiony do recenzji cykl prac będący podstawą rozprawy doktorskiej lek. Beaty Borek-Dzięcioł zatytułowanej „Potomstwo kobiet biorczyń narządu - wybrane zagadnienia” składa się z trzech publikacji, o łącznej współczynniku oddziaływania IF = 6,114 oraz 220 punktów MNiSW, znaczny udział w przygotowaniu wszystkich publikacji został potwierdzony stosownymi oświadczeniami współautorów

1. **Borek-Dzięcioł B**, Czaplińska N, Szpotańska-Sikorska M, Mazanowska N, Wilkos E, Jabiry-Zieniewicz Z, Pietrzak B, Wielgoś M, Kociszewska-Najman B. Evaluation of Lipid Profile in Children Born to Female Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2020;52(7):1977-1981.
2. **Borek-Dzięcioł B**, Czaplińska N, Szpotańska-Sikorska M, Mazanowska N, Schreiber-Zamora J, Jabiry-Zieniewicz Z, Pietrzak B, Wielgoś M, Kociszewska-Najman B. Selected Biochemical Parameters in Children of Mothers After Kidney Transplantation". *Transplant Proc.* 2020;52(8):2294-2298.
3. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, **Borek-Dzięcioł B**, Pączek L, Samborowska E, Szpotańska-Sikorska M, Pietrzak B, Dadlez M, Wielgoś M. Low Content of Cyclosporine A and Its Metabolites in the Colostrum of Post-Transplant Mothers. *Nutrients.* 2020;12(9):2713. doi: 10.3390/nu12092713.

Rozprawa składa się z 6 głównych rozdziałów - wstępu uzasadniającego połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl i komentujący osiągnięcia naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy, założeń i celu pracy, kopii opublikowanych prac, podsumowania i wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo zostało właściwie dobrane, zarówno anglojęzyczne, jak i polskie, w większości opublikowane po 2000r. Załączono również opinię Komisji Bioetycznej i oświadczenia współautorów prac.

We wstępie Doktorantka wyjaśnia i omawia trudny dla kobiet w wieku rozrodczym, po przeszczepieniu narządu, problem decyzji o posiadaniu potomstwa. Postęp, jaki w ostatnich latach dokonał się w wielu dziedzinach medycyny daje nadzieję i szansę na utrzymanie ciąży i urodzenie dziecka. Konieczność przewlekłej immunosupresji i działań nieporządkanych leków budzi jednak niepokój. Potencjalnie niekorzystny wpływ ekspozycji płodu, a następnie dziecka na immunosupresję jest niezwykle ważnym aspektem dla kobiet biorczyń narządu planujących ciążę. Brakuje danych dotyczących stanu klinicznego noworodków a także wpływu karmienia naturalnego w tym zakresie.

Celem pracy doktorskiej stanowiącej monotematyczny cykl publikacji było przedstawienie wyników dotychczas nie przeprowadzonych badań, jako uzupełnienie nadal niepełnego stanu wiedzy określającego, czy potomstwo matek po transplantacji narządu znajduje się w grupie pacjentów zwiększonego ryzyka, nieprawidłowego rozwoju i zachorowalności oraz czy istnieje możliwość bezpiecznego karmienia piersią w trakcie leczenia immunosupresyjnego.

Prace badawcze, na podstawie których powstały opublikowane artykuły były przeprowadzone w Oddziale Neonatologii, w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania zostały zrealizowane i sfinansowane w ramach grantu przyznanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego o numerze N407 534938/10 oraz ze środków statutowych I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego. Biorczynie narządu, wątroby lub nerki, zostały objęte wraz z ich potomstwem badaniami oraz analizą stanu zdrowia, zarówno retrospektywną, jak również prospektywną. Pacjentki w czasie ciąży i po porodzie stosowały modyfikowane i złożone leczenie immunosupresyjne w monoterapii, jak również w schematach wielolekowych. Materiał i zastosowane metody badań zostały bardzo szczegółowo opisane w publikacjach, a podsumowane w rozprawie doktorskiej.

Analizowano dane dotyczące przebiegu ciąży i porodu, rodzaju stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego u matek oraz następujące parametry biochemiczne u ich potomstwa: mocznik i kreatyninę, stężenie potasu, sodu oraz lipidogram: cholesterol całkowity (TC), frakcje HDL, LDL i trójglicerydy (TG). Zbadano również i oceniono stężenia cyklosporyny A i jej metabolitów w sianie matek biorczyń narządu.

W pierwszej pracy pt.: „Evaluation of Lipid Profile in Children Born to Female Transplant Recipients” badaniami objęto 91 dzieci urodzonych przez matki po transplantacji nerki lub wątroby oraz 91 dzieci zdrowych matek z grupy kontrolnej. Analizowano parametry lipidogramu: cholesterol całkowity, frakcje HDL, LDL i trójglicerydy w surowicy krwi noworodków. Liczba dzieci z nieprawidłowym stężeniem parametrów gospodarki lipidowej była mniejsza w grupie badanej (33,3%) niż kontrolnej (44%). Porównanie częstości występowania u dzieci z analizowanych grup nieprawidłowego stężenia przynajmniej jednej frakcji lipidogramu, nie wykazało jednak istotnej statystycznie różnicy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą Tx i grupą kontrolną w zakresie poziomu cholesterolu ($z=1,330$; $p>0,05$), HDL ($z=0,851$; $p>0,05$), LDL ($z=1,649$; $p>0,05$) i trójglicerydów ($z=1,824$; $p>0,05$).

W kolejnej pracy pt.: „Selected Biochemical Parameters in Children of Mothers After Kidney Transplantation” analizowano stężenie mocznika i kreatyniny oraz potasu i sodu w surowicy krwi 40 dzieci urodzonych przez matki biorczynie nerki oraz 40 dzieci zdrowych matek z grupy kontrolnej. W grupie badanej tylko u noworodka urodzonego przedwcześnie w 32 tygodniu ciąży, z masą ciała 1670 g., stwierdzono podwyższone stężenie kreatyniny, ale stężenia mocznika, sodu i potasu były prawidłowe. Jego matka przyjmowała w czasie ciąży TAC + GS. Nie stwierdzono zaburzeń w stężeniu mocznika, kreatyniny oraz sodu i potasu w surowicy dzieci matek biorczyń nerki, które w czasie ciąży stosowały leczenie immunosupresyjne. Przeprowadzone analizy nie ujawniły zwiększonego ryzyka negatywnych skutków, w tym laboratoryjnych wykładników niewydolności nerek. Czy analizy biochemiczne w pierwszej i drugiej pracy dotyczyły tych samych dzieci matek po przeszczepieniu nerek? W jakim czasie po urodzeniu były prowadzone badania? Czy oceniano dzieci i wydolność ich nerek w badaniach biochemicznych i ultrasonograficznych w kolejnych latach ich życia?

Grupę będącą przedmiotem badań ostatniej pracy pt.: „Low Content of Cyclosporine A and Its Metabolites in the Colostrum of Post-Transplant Mothers” stanowiło 7 matek: 4 po przeszczepieniu nerki i 3 po przeszczepieniu wątroby, leczonych w czasie ciąży cyklosporyną

A. Analizowano stężenie leku i jego metabolitów w mleku pozyskanym od matek w pierwszych dniach po porodzie. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na niezwykle niski transfer Cs A i jej metabolitów do pokarmu kobiecego. Czy analizowano tylko siarę? Jakie objętości mleka pozyskiwano od matek? Czy dzieci były karmione naturalnie?

Przedstawione przez Doktorantkę wnioski w pełni wynikają z uzyskanych analiz i odpowiadają celom rozprawy doktorskiej.

1. Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych przez ciężarne biorczynie narządu nie ma wpływu na zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń lipidowych u ich dzieci.
2. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń stężenia mocznika, kreatyniny, sodu i potasu u dzieci matek po transplantacji nerki.
3. Przenikanie do siary pokarmu kobiecego zarówno cyklosporyny A, jak i jej metabolitów jest śladowe i noworodki mogą być bezpiecznie karmione piersią.

Jednak wniosek 3 w opinii Recenzenta jest zbyt odważny, czy na podstawie kilku oznaczeń można jednoznacznie napisać, że karmienie piersią jest bezpieczne dla dzieci matek stosujących przewlekłą immunosupresję.

Z obowiązku Recenzenta muszę zwrócić uwagę na drobne niedociągnięcia dotyczące głównie potocznych określeń medycznych oraz drobnych błędów stylistycznych: str.19 jest „niska urodzeniowa masa ciała” powinno być mała urodzeniowa masa ciała. str. 17. „Przeprowadzone analizy nie ujawniły ...”, korzystniej byłoby napisać „Na podstawie przeprowadzonych analiz, nie wykazano...”. W Polskiej badaniach naukowych dotyczących mleka kobiecego przyjęto określenia, siara, albo mleko kobiece we wczesnym okresie laktacji, nie stosujemy wyrażenia „siara pokarmu kobiecego”.

Doktorantka w podsumowaniu napisała „Dotychczas nie ma zgodności co do stopnia przechodzenia leków immunosupresyjnych oraz ich metabolitów do pokarmu kobiecego, a istniejące dwie rekomendacje wymagają aktualizacji. Według rekomendacji WHO z 1988 roku zaleca się wstrzymanie karmienia piersią, podczas leczenia immunosupresyjnego stosowanego u matki. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Pediatrii z roku 2001 karmienie piersią jest przeciwwskazane w przypadku cyklosporyny A, ponieważ lek ten przenika do pokarmu i nie jest znany jego odległy wpływ na rozwój dziecka.” Tekst ten wymaga komentarza, bowiem już od wielu lat personel sprawujący opiekę nad matką i dzieckiem w tym lekarze - specjaliści różnych dziedzin korzystają ze strony LactMed (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) polecanej przez ekspertów AAP od 2013 roku (Sachs HC; Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. Pediatrics. 2013 Sep;132(3):e796-809. doi: 10.1542/peds.2013-1985.) Dostępna jest także wersja książkowa

i elektroniczna aktualizowanego co 2 lata podręcznika Hale'a Medications and human milk (aktualnie Hale's Medications & Mothers' Milk™ 2021: A Manual of Lactational Pharmacology).

Przedstawione prace są cyklem publikacji i stanowią spójną przekrojową analizę obejmującą wybrane oraz jednocześnie całkowicie nowatorskie zagadnienia, dotyczące stanu zdrowia i sposobu karmienia dzieci matek po transplantacji narządu. Zbiór ten wpisuje się w stan najnowszej wiedzy o wpływie stosowania przewlekłej immunosupresji matek biorczyń narządu na stan zdrowia ich dzieci, co jest niezwykle ważnym aspektem dla kobiet biorczyń narządu planujących potomstwo.

Rozprawa doktorska lek. B.Borek-Dzięcioł to wartościowe opracowanie naukowe, dostarczające nowych dla wiedzy klinicznej danych, które uzasadniają konieczność kontynuacji badań w tym zakresie. Podsumowując stwierdzam, że drobne uwagi krytyczne i pytania nie mają wpływu na ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy. Doktorantka w pełni odpowiedziała na zagadnienia postawione w celu pracy i wykazała się dużą wiedzą kliniczną i teoretyczną w temacie badania. Wszystkie prace będące podstawą rozprawy zostały poddane ocenie przez niezależnych recenzentów w procesie publikacji, uzyskały pozytywne recenzje, dlatego ich wartość merytoryczna nie podlega dyskusji i dodatkowej ocenie.

Rozprawa doktorska lek. B.Borek-Dzięcioł, pt.: „Potomstwo kobiet biorczyń narządu - wybrane zagadnienia” odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki o zdrowiu oraz spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami).

Mam zatem zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie lek. B.Borek-Dzięcioł do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Katedry i Kliniki Neonatologii

prof. dr hab. Barbara Królak-Olejnik

Uniwersyte Medyczny w Warszawie
KATEDRA KLINIKA NEONATOLOGII
Kierownik

prof. dr hab. med. Barbara Królak-Olejnik