

Prof. dr hab.n.med. Anna Dobrzańska

Dotyczy : Opinii pracy doktorskiej lek. med. Natalii Czaplińskiej pt.: "Analiza wybranych parametrów laboratoryjnych u dzieci matek stosujących immunosupresję w ciąży". Opinię przygotowano w oparciu o dostarczony egzemplarz pracy doktorskiej , na podstawie uchwały Rady I Wydziału Lekarskiego WUM z dnia 06.03.2019 roku. Badania sfinansowane w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego o numerze N N407 534938.

OPINIA

Informacje ogólne

Dostarczona do oceny praca doktorska jest przygotowana z charakterystycznym dla tego typu opracowań podziałem, składa się z części teoretycznej, metodologicznej i empirycznej.

Pierwszy rozdział pracy doktorskiej Wstęp , poprzedzony został Spisem treści , Spisem tabel Spisem rycin i Wykazem używanych w pracy skrótów. Na kolejnych czterech stronach pracy umieszczono streszczenie napisane w języku polskim i angielskim .

Wstęp liczy sześć stron i zawiera podstawowe informacje dotyczące problematyki związanej z transplantacją narządów w grupie młodych kobiet , biorczyń narządów znajdujących się w wieku rozrodczym i starających się o potomstwo. Pytanie czy jest to możliwe i jakie są ryzyka tej sytuacji klinicznej to ważne zarówno z punktu widzenia zainteresowanych kobiet jak i środowiska lekarskiego sprawującego opiekę zarówno nad ciężarną po przeszczepie jak i nad nowo narodzonym dzieckiem . Możliwości współczesnej medycyny zwłaszcza zdecydowany rozwój transplantologii jak i dynamiczny postęp w neonatologii znoszą pierwotne ograniczenia wynikające z chorób przewlekłych zakończonych w konsekwencji niewydolnością określonych narządów. Wraz z odzyskiwaniem zdrowia wskutek transplantacji staje się możliwe posiadanie własnego potomstwa pomimo koniecznego przewlekłego leczenia immunosupresyjnego . Ryzyko jakie niesie ze sobą fakt przewlekłego podawania zwykle kilku leków począwszy od organogenezy poprzez rozwój i dojrzewanie funkcji poszczególnych narządów u płodu jest z pewnością wielkie i ma

miejsce w każdym przypadku. . Chęć posiadania potomstwa jest jednak tak silna , że kobiety podejmują zarówno ryzyko możliwych komplikacji zdrowotnych podczas ciąży dla niej samej jak i rozwijającego się płodu i noworodka. Aktualnie , standardem postępowania po przeszczepie jest podawanie leków immunosupresyjnych, które co wiadomo z badań na zwierzętach mają działania teratogenne i embriotoksyczne albo udokumentowane ryzyko dla ludzi , o potwierdzonym szkodliwym działaniu na ludzki płód. Przyjmuje się , że leki tej kategorii można stosować u kobiet ciężarnych w stanach zagrożenia życia matki . Praca dotyczy niezwykle trudnego tematu uwzględniając psychiczne potrzeby kobiety jakimi jest macierzyństwo w aspekcie ryzyka zdrowia i życia kobiety i jej dziecka. Dobór odpowiednich dawek i kombinacji lekowych umożliwia w konsekwencji urodzenie zdrowego dziecka bez poważnej szkody na zdrowiu matki. Najczęściej u ciężarnych kobiet po przeszczepie stosuje się inhibitory kalcyneuryny w połączeniu z glikokortykosteroidami. Nie rekomenduje się podawania w ciąży mykofenolanu mofetylu , mykofenolanu sodu oraz syrolimus i ewerolimus z uwagi na ich udowodnione działanie toksyczne na płód jak również ogromne ryzyko wystąpienia u dziecka wad rozwojowych.

Dobór leków immunosupresyjnych podczas trwania ciąży to ważna umiejętność i sztuka wymagająca indywidualnego podejścia do tematu. Konieczna jest zarówno dokładna ocena stanu zdrowia kobiety , rodzaj i nasilenie zaburzeń metabolicznych oraz występowanie dodatkowych problemów zdrowotnych jak też sama czynność graftu. Nawet najlepsza opieka medyczna w tym względzie nie jest w stanie znieść możliwego , szkodliwego działania leku przechodzącego przez łożysko i wywierającego określony wpływ na rozwijający się płód.

Jest zatem uzasadnione zadanie pytania o wpływ potencjalnie szkodliwych leków przyjmowanych podczas ciąży na szpik oraz wątrobę rozwijającego się płodu. Uzasadnione jest podjęcie tego tematu badawczego z koniecznością szerokiego upowszechniania wiedzy dostępnej z bardzo nielicznych publikacji w tym temacie.

Celem ocenianej pracy była ocena leczenia immunosupresyjnego stosowanego w czasie ciąży przez kobiety po przeszczepie wątroby lub nerki . Ocena dotyczyła możliwego wpływu na czynność szpiku poprzez analizę wartości elementów morfotycznych krwi obwodowej oraz możliwego toksycznego wpływu na wątrobę mierzonego wartościami transaminaz : aminotransferazy alaninowej (Alt) oraz asparaginianowej (Ast) . Dodatkowo badano wpływ poszczególnych schematów stosowanego leczenia na wybrane parametry laboratoryjne dotyczące funkcji szpiku i poziomu transaminaz.

Materiał i metodyka pracy

Badaniami objęto noworodki urodzone przez kobiety po przeszczepieniu wątroby lub nerki urodzone w I Klinice Ginekologii i Położnictwa Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2010 – 2013. Grupę kontrolną stanowiły noworodki urodzone w tym okresie przez zdrowe matki. Jedynym kryterium włączenia do grupy badanej był stan kobiety po przeszczepieniu wątroby lub nerki i związane z tym przyjmowanie leków immunosupresyjnych w określonym schemacie, jako monoterapia lub kombinacja leków.

Badaniami objęto 52 dzieci : 27 noworodków urodzonych przez matki po przeszczepieniu wątroby lub nerki i 25 noworodków urodzonych przez zdrowe kobiety nieprzyjmujące leków immunosupresyjnych. Wśród dzieci w grupie badanej było 15 noworodków matek po przeszczepieniu wątroby i 12 noworodków matek po przeszczepieniu nerki. Dzieci w grupie badanej podzielono na trzy grupy uwzględniając wiek ciążowy : skrajne wcześniaki urodzone przed 32 tygodniem ciąży, wcześniaki urodzone między 32 a 36 +6 dni, tygodniem ciąży oraz dzieci donoszone urodzone po ukończeniu 37 tygodnia ciąży. Dokonano również podziału noworodków z uwagi na masę urodzeniową: noworodki z masą ciała <1500g, noworodki z masą ciała 1500g-2500g oraz noworodki z urodzeniową masą ciała > 2500g.

W prowadzonej analizie uwzględniano wartości poszczególnych parametrów w odniesieniu do stosowanych schematów leczenia. W leczeniu ciężarnych stosowano trzy grupy leków:

- Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus),
- Leki antyproliferacyjne (azatiopryna)
- Glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon, prednizolon)

Aż 92,6 % rozwijających się płodów było pod wpływem inhibitorów kalcyneuryny przez cały okres rozwojowy. Azatioprynę przyjmowało 44,4 % ciężarnych, a glikokortykosteroidy 74,1 %.

Wartości poszczególnych elementów morfotycznych krwi porównywano z należnymi dla określonej dojrzałości dziecka przyjmując za prawidłowe wartości poniżej lub powyżej dwóch odchyłeń standardowych od średniej.

Za prawidłową liczbę płytek przyjęto wartość 150 000 /ul.

Za prawidłowe wartości transaminaz przyjęto dla Alt - 40U/L, dla Ast -140U/L.

Wszystkie uzyskane wartości rozpatrywano w aspekcie poszczególnych schematów stosowanego leczenia.

Do opracowania uzyskanych wyników badań Doktorantka użyła następujących metod statystycznych :

Dla cech mierzalnych obliczyła średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe . Dla porównania częstości występowania poszczególnych odmian cech w badanych grupach zastosowano test niezależności χ^2 . W przypadku małych liczebności grup obliczając wartość χ^2 zastosowano poprawkę Yates'a. Zgodność rozkładów cech mierzalnych z rozkładem normalnym analizowano przy pomocy testu zgodności Shapiro-Wilka. Dla porównania dóch prób niezależnych zastosowano test Manna-Whitney'a. Przy porównywaniu kilku grup niezależnych zastosowano test Kruskala-Wallisa.

Otrzymane wyniki prowadzonych badań autorka przedstawiła na 17 stronach przedstawiając je w postaci tabel i kolorowych rycin.

Dyskusja zawiera podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat problemów związanych z macierzyństwem po przebytych przeszczepie wtroby lub nerki. Niewiele jest zarówno w polskiej jak i zagranicznej literaturze tego typu badań i analiz. Przedstawiona w Pracy Doktorskiej analiza dotycząca 27 noworodków urodzonych przez kobiety ciężarne przyjmujące z konieczności leki immunosupresyjne w różnej konfiguracji to ciekawy materiał kliniczny. Opracowanie dotyczy zachowania/funkcji jednych z najważniejszych dla rozwoju płodu narządów i układów jakimi są wątroba i układ krwiotwórczy. Optymalnym dla rozwoju płodu jest powstrzymanie się w okresie ciąży od przyjmowania jakichkolwiek leków oprócz wskazanych, w określonych dawkach witamin i żelaza. Pożądanym jest również aby przed ciążą wyrównać występujące zaburzenia w przebiegu chorób przewlekłych tak aby ograniczyć ryzyko występujących u płodu wad strukturalnych i zaburzeń funkcji poszczególnych narządów ważnych dla jakości życia i życia wogóle. Stan zdrowia kobiety po transplantacji narządu nie jest nigdy optymalny i dodatkowo wymaga stałego przyjmowania leków. Żaden ze stosowanych leków immunosupresyjnych nie jest bezpieczny dla rozwijającego się płodu. Stosując te leki podczas ciąży liczymy na sprawną funkcję łożyska , sprawny metabolizm ciężarnej i odpowiednią, osobniczo-genetyczną wrażliwość płodu . W nielicznym, dostępnym piśmiennictwie spotyka się pojedyncze opisy noworodków, które urodzone zostały przez kobiety na immunosupresji i wykazywały w okresie pourodzeniowym ciężką pancytopenię, czy izolowaną małopłytkowość. Są również pojedyncze doniesienia o możliwym toksycznym wpływie tych leków na wątrobę płodu. Ograniczenia z jakimi zetknęła się Doktorantka podczas wykonywania badań są bardzo duże i istotne. Mała liczebność badanych noworodków w

tym przypadku jest zarazem największą z obserwowanych. i opisywanych w literaturze. Obserwacje są zatem bardzo cenne i co ważniejsze pocieszające.

Opracowanie otrzymanych wyników badań pozwoliło na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Analiza badanych parametrów morfologii krwi obwodowej oraz enzymów wątrobowych w grupie badanej wykazała, że nie różnią się one od parametrów w grupie kontrolnej.
2. Nie wykazano wpływu rodzaju stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego matek na parametry morfologii krwi oraz poziomy aminotransferaz u noworodków.
3. Przebycie przeszczepienia narządu i przewlekłe stosowane leczenie immunosupresyjne w czasie ciąży przez matki nie ma istotnego wpływu na wartości parametrów krwi obwodowej oraz aminotransferaz u ich dzieci.

Piśmiennictwo w liczbie 47 pozycji przekazano na 4 stronach.

Podsumowanie

Wybór tematu badawczego uważam za bardzo cenny, praca stanowi cenne uzupełnienie naszej wiedzy na temat tej zupełnie szczególnej sytuacji klinicznej jaką jest przebieg ciąży i rozwój płodu u ciężarnej po przeszczepieniu narządu. Cel pracy sformułowano poprawnie. Zastosowane metody badawcze prawidłowe. Prawidłowo choć niezwykle skromnie poprowadzona dyskusja i poprawnie wyciągnięte wnioski.

Uwagi : Dwa pierwsze wnioski są tak sformułowane, że są bardziej spostrzeżeniami chociaż otrzymane wyniki pozwalają na wyprowadzenie wniosków ogólnych i jednoznacznych.

Wniosek : Przedstawiona do oceny Praca Doktorska lek. Medycyny Natalii Czaplińskiej pt.: "Analiza wybranych parametrów laboratoryjnych u dzieci matek stosujących immunosupresję w ciąży" **spełnia** podstawowe warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Wnioskuje o dopuszczenie lek. med. Natalii Czaplińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej
Terapii Noworodka
Prof. zw. dr hab. n.med. Anna Dobrzańska