UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KAROL MARCINKOWSKI UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES IN POZNAŃ, POLAND

KLINIKA ZAKAŻEŃ NOWORODKA
KATEDRY NEONATOLOGII UM
W POZNANIU
Dr hab. n. med. JAN MAZELA
GINEKOLOGICZNY-POŁOŻNICZY SZPITAL KLINICZNY
60-535 POZNAŃ UL. POLNA 33
☎(48) 61-8419409, FAX (48) 61-8419650
e-mail:janco@pol-med.com.pl

DEPARTMENT OF NEWBORNS' INFECTIOUS DISEASES
JAN MAZELA, M.D., Ph.D.
Associate Professor
POZNAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES, POLAND
60-535 POZNAŃ, UL. POLNA 33
☎PHONE: (48)61-8419409
FAX: (48)61-8419650
e-mail:janco@pol-med.com.pl

Poznań 28.06.2019

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny Natalii Czaplińskiej pt.: „Analiza wybranych parametrów laboratoryjnych u dzieci matek stosujących immunosupresję w ciąży."

Ostatnie półwiecze przyniosło ogromny postęp w zakresie immunologii, chirurgii i medycyny rekonstrukcyjnej. Efektem tej sytuacji było powstanie nowej dziedziny i specjalności klinicznej zwanej tranplantologią. Dzięki niej, standardem w leczeniu pewnych schorzeń wątroby, nerek, czy rogówki jest przeszczep tych narządów od dawców. Najczęściej przeszczepianym narządem jest nerka. W Polsce wykonuje się około 1000 transplantacji nerek i 300 transplantacji wątroby. W związku z postępem wiedzy na temat czynników decydujących o przyjęciu przeszczepu przez biorcę wśród biorców przeszczepów coraz częściej pojawiają się kobiety w ciąży. Jednak aby przeszczep nie został odrzucony należy stosować przewlekle leki immunosupresyjne. Te leki właśnie mogą mieć silne działanie niepożądane w zakresie organogenezy, stąd pytanie nad bezpieczeństwem rozwoju płodu i noworodka u kobiet biorczyń?

Wobec tej sytuacji potrzebne wydawało się zebranie danych klinicznych i epidemiologicznych, co pozwoliłoby na lepsze poznanie następstw terapii immunosupresyjnej u ciężarnych i ich potomstwa. Tego wyzwania podjęła się lekarz Natalia Czaplińska w swoich badaniach zakończonych rozprawą doktorską. Wybór tematu uważam za bardzo trafny i ważny naukowo, klinicznie oraz epidemiologicznie z powodów, które podałem powyżej.

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Natalii Czaplińskiej obejmuje 56 strony i zawiera 12 tabel i 16 rycin. Rozpoczyna się ona spisem treści, następnie spisem tabel i rycin oraz skrótów, co ułatwia późniejsze poznanie tekstu.

„Streszczenia" w jezyku polskim i nagielskim zawarte sa na 4 stronach. „Wstęp" zawarty jest na 5. stronach. Na początku doktorantka opisuje światowe i krajowe dane epidemiologiczne dotyczące przeszczepu narządów, po czym przedstawia kwestie związane z leczeniem immunosupresyjnym. W sposób przejrzysty zaznajamia czytelnika z klasyfikacją leków immunosupresyjnych wraz z opisem poszczególnych leków.

Oceniając część rozprawy „Wstęp" stwierdzam, że doktorantka bardzo dobrze wprowadza w nim zagadnienia związane z rozprawą i dokumentuje konieczność zajęcia się tematem, który podjąła w swojej pracy doktorskiej. Z uwag krytycznych dotyczących „Wstępu" stwierdzam zbyt mało informacji na temat wpływu leków immunosupresyjnych na laktacje i skład mleka kobiecego. W/w uwagi nie mają jednak istotnego znaczenia wobec wysokiego poziomu merytorycznego „Wstępu".

Następna część rozprawy doktorskiej to „Cel pracy". Celem pracy była ocena, czy leczenie immunosupresyjne stosowane w czasie ciąży przez kobiety po przeszczepieniu wątroby (LTx) lub nerki (KTx) miało wpływ na wybrane parametry morfotyczne krwi obwodowej oraz stężenia aminotransferazy alaninowej (Alt) oraz asparaginianowej (Ast) u ich dzieci. Badano także wpływ rodzaju stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego na wyżej wymienione parametry.

Rozdział „Materiał i metodyka pracy" zajmuje 7 stron. Materiał pracy obejmował 52. dzieci, w tym 27 urodzonych przez matki po przeszczepieniu wątroby lub nerki (Tx, grupa badana) i 25. dzieci matek, które nie były biorczyniami narządu (grupa kontrolna). Wśród dzieci z grupy badanej 15 stanowiły dzieci matek po przeszczepieniu wątroby (LTx) i 12 dzieci matek po przeszczepieniu nerki (KTx). Wszystkie kobiety z grupy badanej urodziły dzieci przynajmniej 2 lata po przeszczepieniu narządu (średnio 3,9 roku).

Grupę kontrolną stanowiły noworodki urodzone w podobnym okresie czasu i w podobnym wieku ciążowym.

Następnie doktorantka przedstawia leki immunosupresyjne oraz parametry laboratoryjne poddane ocenie w swojej pracy. Ta część rozprawy kończy się przedstawieniem metod statystycznych.

Jedyne zastrzeżenie dotyczące tej części rozprawy jest związane z umieszczeniem tabel 2, 3 i 4. Wymienione tabele są umieszczone powtórnie w rozdziale „Wyniki". Również należy tutaj zwrócić uwagę, że słabą stroną tej analizy jest mała liczba pacjentów. Doktorantka umiejętnie opisuje ten problem w „Dyskusji" zwracając uwagę, na niską częstość występowania nadal ciąż po przeszczepach narządów. Niemniej jednak taka mała liczba pacjentów mogła mieć

wpływ na wynik analiz statystycznych. Dwa błędy literowe w tej części rozprawy nie mają znaczenia dla czytelnika.

Rozdział „Wyniki" obejmuje 13 stron. Doktorantka stwierdza, że brak jest jednolitego schematu stosowania leczenia immunsopresyjnego u kobiet w okresie rozrodczym, planujacych i będących w ciąży. Brak również różnic w wynikach badań laboratoryjnych krwi w zakresie Hb, Rbc, Plt, Wbc pomiędzy grupą kontrolną a noworodkami matek poddanych różnym schematom leczenia immunosupresyjnego. Również doktorantka nie stwierdziła różnic w poziomach enzymów wątrobowych pomiędzy grupą badaną a kontrolną bez względu na schemat leczenia immunosupresyjnego.

W części „Dyskusja" lekarz Natalia Czaplińska na 6 stronach zawarła analizę porównawczą swoich wyników w świetle doniesień literatury. Dyskusja została podzielona na części dotyczące: schematów leczenia immunosupresyjnego, z której wynika, że najczęściej stosowanym schematem terapeutycznym po przeszczepieniu wątroby było stosowanie inhibitora kalcyneuryny z glikokortykosteroidem a po przeszczepie nerki inhibitora kalcyneuryny z glikokortykosteroidem i azatiopryną. Następna część dyskusji poświęcona mielosupresji kończy się podsumowaniem stwierdzającym brak zmian w profilu hematologicznym noworodków matek poddanych jakiemukolwiek leczeniu immunosupresyjnemu. Część „hepatotoksyczność" podsumowuje stwierdzony przez doktorantkę brak wpływu leczenia immunosupresyjnego na enzymy wątrobowe u noworodków. W ostatniej części dyskusji doktorantka przedstawia ograniczenia pracy, podając przyczyny małej liczności badanych grup w swojej pracy. Dyskusja napisana jest w sposób przejrzysty, każda część rozpoczyna się od przedstawienia własnych obserwacji a następnie nawiązuje do własnych wyników. Z uwag krytycznych można tylko zauważyć brak rozważań na temat roli mleka kobiecego w przypadku stosowania u ciężarnej leczenia immunosupresyjnego, nie ma to jednak wpływu na wartość dyskusji.

We „Wnioskach" Doktorantka stwierdza, że:

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 przewlekle stosowane leczenie immunosupresyjne w czasie ciąży przez matki nie ma istotnego wpływu na wratości parametrów krwi obwodowej oraz aminotransferaz u ich dzieci.

Stwierdzam, że wnioski nawiązują bezpośrednio i odpowiadają celom pracy.

„Streszczenie" w języku polskim zawarte jest na 2 stronach gdzie w sposób umiejętny przedstawiono najważniejsze elementy rozprawy, streszczenie w języku angielskim zawarte jest

również na 2 stronach. Bibliografia została przedstawiona zgodnie z kolejnością cytowania, w adekwatnej liczbie 47 pozycji, dobrana została prawidłowo i zawierała najnowsze doniesienia literatury.

Podsumowując stwierdzam, że uwagi krytyczne nie mają znaczenia wobec wysokiego poziomu merytorycznego pracy. W przedstawionej rozprawie doktorskiej występują wszystkie elementy niezbędne do rozprawy na stopień doktora medycyny. Stanowi ona oryginalny wkład wiedzy na temat stosowania immunosupresji u kobiet poddanym przeczepom narzadów w okresie prokreacyjnym i wnioski płynące z tej rozprawy mogą mieć bardzo praktyczne przełożenie na działania mające na celu ujednolicenie schematów leczenia w tej grupie pacjentów w przyszłości.

„Rozprawa doktorska 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. nr 65, poz. 595

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.)"

Mam przyjemność przedstawić Radzie Wydziału Lekarskiego I Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Natalii Czaplińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Kliniki Zakażeń Noworodka
prof. UM dr hab. n. med. Jan Mazela

dr hab. n. med. Jan Mazela, Prof. UM