

Warszawa 14.04.2019 r.

**Ocena pracy doktorskiej lek. med. Patrycji Jarmużek pt. „Ocena wyników położniczych u pacjentek po przeszczepieniu narządu w zależności od rodzaju stosowanej immunosupresji”.**

Próby leczenia polegające na wymianie uszkodzonego organu na nowy, pochodzący od dawcy, rozpoczęły się już na początku XX wieku. Jednakże to dopiero w ostatnich dekadach efektywność powyższej metody poprawiła się na tyle, że stała się ona formą terapii pacjentów ze schyłkową niewydolnością narządów. Było to możliwe głównie dzięki nowym technikom chirurgicznym oraz zastosowaniu coraz to skuteczniejszych leków immunosupresyjnych. Wraz ze stopniową poprawą wskaźników przeżywalności oraz jakości życia pacjentów po przeszczepieniu narządu, poprawiły się również funkcje rozrodcze w tej grupie chorych. Funkcje układu hormonalnego, wcześniej zaburzone z powodu schyłkowej niewydolności organów tj. nerka czy wątroba, zaczęły wracać do normy po udanym przeszczepieniu narządu. Dla grupy młodych kobiet – biorczyń przeszczepów była to szansa na posiadanie potomstwa, natomiast dla lekarzy i naukowców z całego świata całkowicie nowe wyzwanie, polegające na stworzeniu standardów opieki nad pacjentką ciężarną po przeszczepieniu narządu.

Przeszło pół wieku po tym jak pojawiły się w literaturze pierwsze doniesienia o ciąży zakończonej powodzeniem u pacjentki po przeszczepieniu narządu, wiele kwestii dotyczących opieki nad matką i płodem jest nadal przedmiotem badań. Dane, jakimi aktualnie dysponują naukowcy, opierają się na niewielkiej liczbie doniesień naukowych, głównie o charakterze opisów przypadków, retrospektywnych badań jednośrodkowych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów oraz narodowych rejestrów chorych po przeszczepach. Nie podlega dyskusji fakt, że ciąża u biorczyń przeszczepów jest ciążą wysokiego ryzyka ze względu na istotny wzrost częstości groźnych powikłań położniczych zarówno u matki jak i u płodu, tj. preeklampsja, poród przedwczesny, niska masa urodzeniowa noworodków, ponadto występowanie działań niepożądanych leków immunosupresyjnych oraz ryzyko pogorszenia funkcji graftu. Interpretacja dostępnych danych oraz próba poprawy wyników porodowych w tej grupie chorych stanowi wyzwanie dla współczesnych naukowców jak również wymaga intensyfikacji badań w tej dziedzinie.

W kontekście przedstawionej wyżej w ogólnym zarysie problematyki związanej z opieką nad kobietą ciężarną po przeszczepieniu organu, badania podjęte i prezentowane w pracy doktorskiej lek. Patrycji Jarmużek uważam za bardzo aktualne i bardzo ambitne, wpisujące się w ogólny nurt prac badawczych w tej dziedzinie medycyny. Próba oceny wyników położniczych w zależności od stosowanej immunosupresji może przyczynić się do dalszych rozważań nad wyborem najbezpieczniejszego schematu leczenia immunosupresyjnego dla matki i płodu.

W przedstawionej do oceny pracy, liczącej 116 stron, można wyróżnić 6 zasadniczych rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja oraz wnioski. Na początku dysertacji umieszczono spis stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis rycin i tabel. Na końcu rozprawy doktorskiej znajduje się wykaz piśmiennictwa oraz opinia komisji bioetycznej. Układ pracy jest typowy dla rozpraw na tytuł doktora nauk medycznych.

Pracę rozpoczyna rzetelnie opracowany wykaz skrótów, znacząco ułatwiający jej lekturę. Spis treści jest napisany przejrzyście, z zachowaniem najwyższej staranności. We wstępie przygotowanym na podstawie zebranego piśmiennictwa, Doktorantka w sposób jasny i czytelny przedstawia zarys historyczny rozwoju transplantologii oraz aktualne dane statystyczne dotyczące przeszczepiania organów w Polsce i na świecie. Następnie sumuje aktualny stan wiedzy dotyczący najczęstszych powikłań występujących u ciężarnych biorczyń narządów i ich potencjalnych przyczyn, jak również przedstawia współczesne nurty badawcze w tej dziedzinie medycyny. Według mojej opinii, lek. Patrycja Jarmużek w wystarczający sposób wprowadza w problematykę rozprawy oraz wykazuje dużą wiedzę w zakresie prezentowanych zagadnień.

Cel pracy to 4 jasno sformułowane punkty, których realizacja była przedmiotem dysertacji. Na uwagę zasługuje fakt, że brak jest prac o podobnym profilu badawczym w piśmiennictwie krajowym. Doktorantka ambitnie podjęła się analizy wielu aspektów związanych z przebiegiem ciąży u pacjentek biorczyń organów w zależności od otrzymywanych schematów leczenia immunosupresyjnego.

Materiał i metody badań zostały dobrane właściwie i zgodnie z założonymi celami pracy. Do grup badanych zostały włączone pacjentki po przeszczepieniu nerki lub wątroby, które w latach 1999-2018 przebyły poród w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dodatkowym kryterium włączenia do badania było leczenie immunosupresyjne z zastosowaniem inhibitorów kalcyneuryny oraz ciąża zakończona porodem. Dane analizowano retrospektywnie. Wybrane testy statystyczne były adekwatne do wykonywanych analiz.

Wyniki przedstawione zostały w sposób jasny i czytelny, na co wpływa duża liczba rycin (55) i tabel (42), dobrze rozmieszczonych i ułatwiających ich śledzenie.

W dalszej części pracy Doktorantka poprowadziła obszerną i dojrzałą dyskusję opartą na uzyskanych przez siebie wynikach badań oraz najistotniejszych w tematyce pozycjach piśmiennictwa. Jest to najlepiej opracowana część rozprawy. Autorka wykazuje zaistniałe zbieżności wyników własnych z uzyskanymi przez innych autorów oraz w sposób uzasadniony, nie budzący wątpliwości wyjaśnia przyczynę różnic w wynikach. Dyskusja jest wnikliwa i świadczy o dużej wiedzy Doktorantki.

Całość rozprawy zakończona jest właściwym sformułowaniem 4 wniosków, odnoszących się do założeń pracy.

Istotny wydaje się być wniosek pierwszy mówiący o zwiększonym nadzorze pod kątem wystąpienia cholestazy wewnątrzwątrobowej u ciężarnych leczonych cyklosporyną po przeszczepie wątroby.

Również sugestia wypływająca z czwartego wniosku mówiąca o niskim stężeniu fosfatazy alkalicznej w I trymestrze ciąży jako markerze ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego u kobiet po przeszczepieniu wątroby jest bardzo istotna klinicznie.

Załączone piśmiennictwo obejmuje 145 pozycji, w większości publikacje naukowe z ostatnich lat. Piśmiennictwo zostało w sposób wysoce racjonalny wykorzystane w całej rozprawie doktorskiej.

Podsumowanie:

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska stanowi wartościowy materiał badawczy, dobrze opracowany i jednoznacznie opisany. Wyniki przeprowadzonych badań zostały wyczerpująco przedyskutowane na tle aktualnej literatury przedmiotu. Wyniki i wnioski pracy dokumentują bezwzględną konieczność podejmowania dalszych badań w celu opracowania optymalnych schematów postępowania u ciężarnych po przeszczepieniu narządów.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy stwierdzam, że spełnia ona wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora. Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Patrycji Jarmużek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Artur Jakimiuk  
Specjalista położnictwa i ginekologii,  
specjalista onkologii i perinatologii,  
entuzjastyczny i zaangażowany

