

Warszawa 2019-08-25

Dr hab. n med. Tadeusz Issat

Prof. nadzw. IMiD

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Ul Kasprzaka 17a

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. med. Roberta Brawury Biskupskiego Samahy pt.

„Ocena przepływu w tętnicy wątrobowej płodu w diagnostyce prenatalnej”

Tradycyjne badania przesiewowe w kierunku zespołu Downa brały pod uwagę jedynie wiek matki oferując badania inwazyjne wszystkim ciężarnym w wieku 35 lat lub więcej. Skutkowało to wykonywaniem badań inwazyjnych u 15-20% wszystkich ciężarnych przy wykrywalności zespołu Downa rzędu 50% czyli połowy wszystkich przypadków. Okazało się jednak, że większość przypadków wystąpienia zespołu Downa dotyczyła kobiet młodszych niż 35 lat, którym diagnostyka inwazyjna nie była proponowana. Początki badań prenatalnych to oznaczanie gonadotropiny kosmówkowej, następnie jej wolnej podjednostki beta i ciążowego białka osocznego A w surowicy krwi ciężarnej. Dodanie przez Prof. Nikolaidesa i jego zespół, markerów ultrasonograficznych z obrazu usg płodu w I trymestrze ciąży do dwóch markerów biochemicznych zwiększyło skuteczność wykrywania trisomii chromosomów 21,18 i 13 pary i rozpoczęło erę prenatalnych badań przesiewowych.

Badanie usg stanowi obecnie najczęściej wykonywaną procedurę diagnostyczną w ciąży. Na dzień dzisiejszy obowiązujący standard opieki prenatalnej to wykonanie trzech badań usg w ciążach niepowikłanych w różnych etapach ciąży. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, każdej ciężarnej kobiecie należy zaproponować badanie usg I trymestru wraz z integrowanym testem przesiewowym wykorzystującym markery biochemiczne.

Tętnica wątrobowa płodu została już opisana w piśmiennictwie jako potencjalny marker nieprawidłowości chromosomowych w pierwszym trymestrze ciąży. Oceniono ją również u płodów z zahamowaniem wzrastania w III trymestrze ciąży. Poszukiwanie nowych markerów ultrasonograficznych płodu w I trymestrze ciąży lub nowych markerów biochemicznych w surowicy krwi ciężarnej, które korelowałyby z patologią ciąży a nie tylko z zespołami chromosomalnymi jest obecnie tematem intensywnych prac badaczy na całym świecie. Świetnym przykładem może być białko PIGF czy sFlt-1, które zwiększyły po dodaniu ich do testu zintegrowanego I trymestru czułość wykrywania potencjalnego rozwoju preeklampsji i związanego z nią zahamowania wzrastania płodu.

Tak jak zauważa autor we wstępie tętnica wątrobowa płodu może odgrywać potencjalną rolę w zaburzeniach wzrastania płodu, co sprawia że przedstawioną pracę doktorską przeczytałem z wielkim zaciekawieniem.

Praca Pana lek. med. Roberta Brawury Biskupskiego Samały posiada typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Składa się 7 rozdziałów obejmujących wstęp, cele pracy, materiały i metody, wyniki, wnioski i piśmiennictwo. Dodatkowo praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel, wykaz skrótów oraz opinię komisji bioetycznej pozwalającej przeprowadzić badanie.

We **wstępie**, liczącym 14 stron i popartym przeglądem 40 pozycji piśmiennictwa, Autor przedstawia kilka bardzo istotnych zagadnień. Na początek opisał rozwój diagnostyki prenatalnej oraz diagnostykę ultrasonograficzną I trymestru ciąży, by następnie przedstawić przy pomocy sześciu rycin badane markery ultrasonograficzne I trymestru. Następnie Autor dość pobieżnie przedstawił markery biochemiczne w diagnostyce prenatalnej, by w następnym podpunkcie pracy, opisać test zintegrowany I trymestru ciąży. W dalszej części wstępu Autor opisuje dane literaturowe dotyczące rozwoju wątroby płodu jak i fizjologii krążenia wątrobowego płodu, by następnie przejść do rozbudowanego i wyczerpującego fragmentu pracy dotyczącego zahamowania wzrastania płodu.

Cele pracy zostały sformułowane przez Autora jasno.

Opis grup badanych i metodyki pracy (rozdział 3. **Materiały i Metodyka**) jest jasny i wyczerpujący. Analizą w badaniu zostało objętych 339 kobiet będących w I trymestrze ciąży pojedynczej u których poza standardowym badaniem usg wykonano ocenę przepływu przez tętnicę wątrobową płodu. Na potrzeby badania wyodrębniono grupę 290 zdrowych pacjentek u których ciąża przebiegała bez powikłań i skończyła się porodem w terminie, która została także grupą wzorcową w badaniu do oceny przepływów w tętnicy wątrobowej. Od każdej pacjentki w badaniu pobrano krew a otrzymaną surowicę podzielono na dwie części. Pierwsza z nich służyła do oznaczenia białek w teście zintegrowanym a druga połowa posłużyła do oznaczenia pozostałych badanych białek w ostatnim etapie pracy.

Analiza statystyczna pracy została przeprowadzona prawidłowo.

Wyniki badań zostały przedstawione w rozdziale 3. Ilustruje je aż 14 tabel oraz 14 rycin. Autorowi pracy udało się w pełni zrealizować postawione cele. Bardzo istotnym i właściwie przeprowadzonym etapem pracy doktorskiej było wyznaczenie zakresów

maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy wątrobowej (HA PSV) oraz indeksu pulsacji w tętnicy wątrobowej (HA PI). Dodatkowo doktorant stwierdził zmiany w przepływie w tętnicy wątrobowej w zależności od CRL czyli wieku ciążowego. Doktorant wykazał, że głównymi cechami matki, które były skorelowane z przepływem krwi w tętnicy wątrobowej płodu w pierwszym trymestrze ciąży są nikotynizm oraz średnie ciśnienie tętnicze krwi. Parametry przepływu krwi w tętnicy wątrobowej płodu nie wykazały korelacji z markerami biochemicznymi stosowanymi w zintegrowanym teście podwójnym mianowicie z beta hCG oraz PAPP-A oraz z PIGF stosowanym do oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego w ciąży i zahamowania wzrastania. Z pozostałych białek badanych wykazano ujemną korelację pomiędzy indeksem pulsacji a EPO 1, oraz dodatnią korelację z lipoksyną A, oraz dodatnią korelację pomiędzy AFP a HA PSV. W analizie statystycznej doktorant nie wykazał korelacji pomiędzy przepływami w tętnicy wątrobowej płodu w pierwszym trymestrze ciąży a występowaniem innych niż zaburzenia wzrastania płodu powikłania ciąży. Najważniejsze wnioski z analizy statystycznej pracy są następujące:

- niższe wartości indeksu pulsacji przepływu w tętnicy wątrobowej płodu w pierwszym trymestrze ciąży mogą wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia niskiej w stosunku do wieku ciążowego urodzeniowej masy płodu
- wyższe wartości maksymalnej prędkości przepływu w tętnicy wątrobowej płodu w pierwszym trymestrze ciąży mogą wskazywać na wyższe ryzyko urodzenia dziecka z większą w stosunku do wieku ciążowego masą płodu
- oraz według mnie najważniejszy i rokujący do zastosowania w codziennej praktyce, oznaczenie indeksu pulsacji w tętnicy wątrobowej płodu w pierwszym trymestrze ciąży, będąc parametrem niezależnym od wartości markerów biochemicznych

stosowanych obecnie, może stanowić potencjalny dodatkowy marker w kalkulacji ryzyka wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu. Jest to wniosek pionierski mogący nieść za sobą bardzo istotne implikacje kliniczne. Oczywiście obserwacja wymaga ta dodatkowego badania na większej grupie pacjentek.

W liczącej 11 stron **dyskusji** Autor przedstawił własne wyniki badań i hipotezy robocze na tle danych literaturowych. Dyskusję oceniam jako bardzo dobrą i wyczerpującą. Tak poprowadzona dyskusja stanowi kompendium wiedzy i wyczerpujący przegląd literatury światowej dotyczącej tematu pracy.

Podsumowanie i wnioski końcowe, przedstawione w postaci 6 punktów są sformułowane w sposób jasny, rzeczowy i wyważony. Stanowią bardzo dobre syntetyczne podsumowanie licznych obserwacji i są kwintesencją wykonanej przez Autora pracy badawczej.

Piśmiennictwo w liczbie 60 pozycji zostało właściwie dobrane. Cała literatura, z wyjątkiem jednej pozycji, to oryginalne, anglojęzyczne artykuły. Ponad 70% pozycji pochodzi z ostatnich 10 lat. Wiele pozycji, to najnowsze prace opublikowane w latach 2016 – 2019.

Autor, niestety, nie ustrzegł się pewnych usterek w pracy oraz mam kilka uwag merytorycznych. Chciałbym od razu podkreślić, że nie mają one wpływu na wysoką ocenę pracy.

Występują, jakkolwiek nieliczne, błędy literowe. Niestety w całej pracy pomyłone są numery rycin i tabel. Numerowanie pod tabelami i rycinami nie odpowiada właściwemu numerowaniu w tekście. Charakterystyczna jest sytuacja ze strony 26 pracy, gdzie ta sama rycina jest podpisane u góry i u dołu dwoma różnymi numerami.

W tabeli 1 gdzie przedstawiono charakterystykę grupy badanej, autor przedstawia liczbę palących pacjentek w badaniu jako 24 (7,1%) a nie palących jako 312 (92,9%). Procenty się zgadzają, natomiast brakuje 3 pacjentek do ogólnej liczby wszystkich pacjentek biorących udział w badaniu opisaną jako 339 (rycina 8).

Kolejna moja uwaga do pracy jest na poziomie materiałów i metodyki pracy. Na stronie 41 opisane są białka które analizowano z uzyskanej surowicy. Wymienione są alfa fetoproteina, łożyskowy czynnik wzrostu, lipoksyna A4, erytropoetyna 1 oraz wit D3. W prezentacji wyników pracy od strony 60 oraz w tabeli 13, doktorant przedstawia wyniki korelacji dla wszystkich powyższych poza witaminą D3. Brak tych wyników w całej pracy. Czy te badania zostały przeprowadzone? Dodatkowo w mojej ocenie brakuje we wstępie uzasadnienia dlaczego właśnie te białka były wybrane do oceny korelacji z przepływem w tętnicy wątrobowej u płodu w diagnostyce prenatalnej pod kątem stawianych przez autora celów pracy badawczej. Natomiast dyskusja dotycząca korelacji pomiędzy przepływem w tętnicy wątrobowej a badanymi markerami łożyskowymi I trymestru ciąży oraz otrzymanymi wynikami i odniesieniem do literatury światowej jest przeprowadzona prawidłowo a wnioski z niej wyciągnięte są racjonalne i prawidłowe.

Wniosek końcowy, w którym Autor stwierdza, że ocena przepływu w tętnicy wątrobowej płodu w pierwszym trymestrze ciąży nie wydaje się być markerem występowania innych niż zaburzenia wzrastania płodu powikłań ciąży zwłaszcza w odniesieniu do nadciśnienia ciążowego, wydaje mi się na wyrost, biorąc pod uwagę fakt iż w badaniu powikłanie to wystąpiło u około 3 % badanych (10 pacjentek). Raczej skłaniał bym się do wniosku iż ta obserwacja wymaga dalszych prac, gdyż jest to zbyt mała grupa badana.

Reasumując, rozprawę doktorską lek. med. Roberta Brawury Biskupskiego Samahy przeczytałem z zainteresowaniem, bowiem Autora podjął w niej ważny, interesujący i aktualny problem naukowy i medyczny, prawidłowo zaplanował badania, rzetelnie je wykonał, uzyskując wyniki o dużej wartości poznawczej.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Roberta Brawury Biskupskiego Samahy spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U.. nr 65, poz. 595z późn.zm.) w związku z art.179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2019. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.).

Zatem z pełnym przekonaniem i z ogromną przyjemnością stawiam wniosek do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego WUM o dopuszczenie Autora pracy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na powyższe oraz nowatorski i istotnie przydatny klinicznie aspekt poznawczy recenzowanej pracy wnioskuję do Rady I Wydziału Lekarskiego WUM o wyróżnienie pracy.



dr hab. n. med. Zdzisław Issat
specjalista ginekolog położnik
2217443