

Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK
ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20
e-mail: katedrainterny@umlub.pl

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek Justyny Milczarek-Banach

*„Mała tarczyca” jako czynnik predykcyjny występowania niedoczynności
tarczycy o etiologii innej niż autoimmunizacyjna u kobiet w wieku rozrodczym –
ocena wpływu bisfenolu A i jego analogów*

wykonanej

Pod kierunkiem naukowym Promotora: dr hab. n. med. Piotra Miśkiewicza

Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Podstawę formalną recenzji stanowi pismo Wiceprzewodniczącego Rady Dyscypliny
Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 18.11.2021r.

Choroby tarczycy należą do jednych z najczęściej występujących chorób
endokrynologicznych i stanowią ważny problem kliniczny, co podkreśla fakt, iż w ostatnich
dekadach na całym świecie, w tym w Polsce, zaobserwowano istotny wzrost częstości
występowania niedoczynności tarczycy, w szczególności w przebiegu autoimmunizacyjnego

Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK
ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20
e-mail: katedrainterny@umlub.pl

zapalenia tarczycy. Wśród innych możliwych przyczyn niedoczynności odrębną i interesującą z punktu widzenia poznawczego grupę stanowią osoby, u których nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciw tarczycowym, a jedną z możliwych przyczyn niedoczynności tarczycy może być mała objętość gruczołu tarczowego („mała tarczyca”) oraz wpływ związków endokrynnie czynnych, takich jak bisfenole (BPA i jego analogi) występujące powszechnie w otoczeniu człowieka. Niedoczynność tarczycy jest przyczyną licznych objawów klinicznych, w tym może mieć negatywny wpływ na płodność, przebieg ciąży oraz zdrowie potomstwa, stąd wczesne rozpoznanie, w tym identyfikacja czynników predysponujących i odpowiednie leczenie jest niezwykle istotne w grupie kobiet w okresie rozrodczym, szczególnie planujących ciążę bądź będących w ciąży.

W świetle tych wstępnych rozważań, należy podkreślić celowość wyboru tematyki przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek Justynę Milczarek-Banach prowadzonej pod kierunkiem dr hab. n. med. Piotra Miśkiewicza.

Celem głównym pracy, była ocena związku pomiędzy objętością tarczycy a laboratoryjnymi parametrami funkcji tarczycy u kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, w tym próba wyznaczenia dolnej granicy normy objętości tarczycy – zdefiniowanie pojęcia „mała tarczyca”, częstości występowania tego mechanizmu oraz analiza związku między narażeniem na bisfenol A (BPA) i jego 10 analogów (BPS, BPC, BPE, BPF, BPG, BPM, BPP, BPZ, BPFL, BPBP) a funkcją i objętością tarczycy.

Należy podkreślić, iż Doktorantka zmierzyła się z bardzo trudnym i ważnym tematem, diskutowanym i omawianym w dostępnej literaturze, zwłaszcza w aspekcie tzw., seronegatywnych postaci niedoczynności tarczycy oraz roli dysruptorów hormonalnych wpływających na gruczoł tarczowy.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi cykl trzech artykułów naukowych, dwóch oryginalnych i jednego artykułu typu mini-review, spójnych tematycznie, opublikowanych w prestiżowych czasopismach (*Journal of Clinical Medicine*, *Journal of Medical Sciences*, *Frontiers in Endocrinology*), o imponującej wartości IF wynoszącej 6. Cykl ten został opatrzony wprowadzeniem, prezentacją koncepcji i celu badań, przedstawieniem i omówieniem wyników badań

Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK
ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20
e-mail: katedrainterny@umlub.pl

oraz podsumowaniem. Charakterystyka grupy badawczej oraz metodyka badań zawarta w tych pracach jest drobiazgową, a wykorzystane metody i narzędzia badawcze różnorodne i odpowiednie do postawionych celów, co wzbogaca i czyni pracę bardziej wszechstronną i interesującą. Na podkreślenie zasługuje liczebność uzyskanych wyników oraz przejrzystość a także syntetyczne ich przedstawienie, co ułatwia czytelnikowi ostateczną merytoryczną ocenę tak licznych dokonań i świadczy o dużym nakładzie pracy opisowej i interpretacyjnej Autorki. Omawiając wyniki swoich badań Doktorantka porównuje je z wynikami i obserwacjami innych autorów zwłaszcza, co pragnę podkreślić, iż publikacji o tej tematyce jest niewiele, zwłaszcza krajowej. Całość kończy spis literatury, która została wybrana przez Doktorantkę adekwatnie do omawianej tematyki, obejmująca najnowsze pozycje dotyczące omawianych zagadnień. Wszystkie części stanowią logicznie powiązaną całość i opisują problematykę „małych tarczyc” u kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy oraz możliwego wpływu BPA i jego analogów na rozwój niedoczynności tarczycy.

W pierwszej pracy zatytułowanej *“Small Thyroid Gland” in Reproductive Women without Autoimmune Thyroid Disease—Ultrasonographic Evaluation as a Useful Screening Tool for Hypothyroidism (Journal of Clinical Medicine)* Doktorantka wykazała ujemną korelację pomiędzy objętością tarczycy a stężeniem TSH oraz jako pierwsza zdefiniowała pojęcie „małej tarczycy”, dowodząc że objętość tarczycy <9 ml stanowi istotny statystycznie czynnik predykcyjny występowania stężenia TSH >2.5 μ IU/ml u młodych kobiet bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy. Autorka przedstawiła dane nowatorskie, które pomogą zidentyfikować grupę ryzyka rozwoju niedoczynności tarczycy u kobiet w wieku rozrodczym. Należy w sposób szczególny podkreślić niezwykle ważny aspekt praktyczny tej pracy z możliwością wykorzystania jej wyników w schemacie postępowania diagnostycznego u pacjentek w wieku rozrodczym.

W kolejnej pracy pt *“Exposure to Bisphenol A Analogs and the Thyroid Function and Volume in Women of Reproductive Age — Cross-Sectional Study” (Frontiers in Endocrinology)* Doktorantka przeanalizowała związek między objętością i funkcją tarczycy a narażeniem na bisfenol A i jego analogi, wykazując że tarczycy o małej objętości występują częściej u kobiet narażonych na działanie BPC, a ekspozycja na BPC wiąże się również z częstszym podwyższeniem stężenia TSH >2.5 μ IU/ml, co najprawdopodobniej wynika z

Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK
ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20
e-mail: katedrainterny@umlub.pl

wyjątkowej budowy chemicznej BPC, dzięki czemu ten analog najbardziej przypomina T4. Wnioski te mają kluczowe znaczenie dla wyjaśnienia patomechanizmów rozwoju hipotyreozy i roli związków endokrynnie czynnych w tym procesie. Zgadzam się z Autorką iż warto rozważyć poza obligatoryjnym, rutynowym wykonaniem oznaczenia stężenia TSH u kobiety planującej ciążę i będącej w ciąży także wykonanie badania USG tarczycy.

W kolejnej pracy *„The role of bisphenol A and its analogues as endocrine disruptors influencing the thyroid gland: a short review” (Journal of Medical Science)* Doktorantka podsumowała dotychczasową wiedzę na temat wpływu BPA i jego analogów na gruczoł tarczowy, co nie było proste, gdyż wyniki badań nad wpływem BPA i jego analogów na objętość i funkcję tarczycy są sprzeczne, i zależne od projektu badania oraz wykorzystanych metod. Pragnę podkreślić, iż przeprowadzona analiza i zebrane szczegółowe dane wzbogacają naszą wiedzę o mechanizmach działania i wpływie dysruptorów na organizm.

W podsumowaniu cyklu trzech prac, na podstawie poprawnie przygotowanych analiz Autorka przedstawiła 6 wniosków, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki i potwierdzają istnienie zależności między stanem hormonalnym a małą tarczycą oraz czynnikami dodatkowymi wpływającymi na gruczoł tarczowy.

W mojej opinii najważniejszy wniosek tej pracy to stwierdzenie, iż objętość tarczycy <9 ml („mała tarczyca”) u kobiet w wieku rozrodczym bez autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia TSH i jest istotnym czynnikiem predykcyjnym występowania stężenia TSH >2.5 μ U/ml.

To bardzo ważne spostrzeżenie naukowe ma ogromne znaczenie w aspekcie praktycznym, a mianowicie wyniki tych badań wskazują na konieczność rutynowej diagnostyki niedoczynności tarczycy u wszystkich kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży niezależnie od obecności czynników jednoznacznie wpływających na rozwój zaburzeń czynności tarczycy. Mając na uwadze wpływ dysruptorów chemicznych i stwierdzenie „małej tarczycy” w okresie planowania ciąży może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niedoczynności tarczycy i prawdopodobnie z koniecznością monitorowania stężenia TSH w

Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK
ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20
e-mail: katedrainterny@umlub.pl

okresie planowanej ciąży. Pragnę podkreślić, iż takie rekomendacje i wdrażanie tego rodzaju wzorców profilaktycznych i leczniczych idealnie wpisuje się w praktykę kliniczną.

Podsumowując, Doktorantka w swoich pracach w sposób niezwykle precyzyjny prezentuje nam zarówno podstawy teoretyczne dotyczące związku między objętością gruczołu a niedoczynnością tarczycy oraz wpływem związków hormonalnie czynnych na funkcję tarczycy jak również możliwości wykorzystania tej wiedzy w praktyce klinicznej.

Cykl przedstawionych do recenzji publikacji jest twórczo nakreślony, a umiejętność poruszanych zagadnień i swoboda w operowaniu tematem świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianych problemów z pogranicza patofizjologii i endokrynologii oraz prawidłowym wykorzystaniu źródeł literaturowych.

Wartym podkreślenia jest niewątpliwie aspekt praktyczny pracy dotyczący próby znalezienia silnych predyktorów związanych z występowaniem dysfunkcji tarczycy oraz możliwość ich prostej identyfikacji w aspekcie konsekwencji terapeutycznych.

Z obowiązku recenzenta zastanawiam się tylko nad pominięciem aspektu postępowania leczniczego, wskazań do włączenia terapii substytucyjnej i ewentualnej propozycji schematu monitorowania w tej grupie pacjentek. Zachęcałabym autorkę do podjęcia się zaprojektowania schematu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego skierowanego do grup zwiększonego ryzyka. Inne drobne uwagi dotyczą tylko nielicznych błędów stylistycznych, które w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy. Recenzent nie znalazł powodu do uwag krytycznych, a przedstawione powyżej zapytania mają jedynie charakter dyskusyjny i nie wpływają w żaden sposób na bardzo wysoką ocenę pracy.

Reasumując pragnę podkreślić, że lek. Justyna Milczarek-Banach w swojej pracy doktorskiej podjęła się analizy bardzo interesującego oraz ważnego klinicznie, a wręcz społecznie i epidemiologicznie problemu jakim jest próba znalezienia związku między niedoczynnością tarczycy, objętością gruczołu oraz wpływem dysruptorów endokrynnych na funkcję tarczycy. Doktorantka w pełni zrealizowała postawione wstępnie cele, zastosowała odpowiednie metody badawcze, poprawnie przeanalizowała uzyskane wyniki i sformułowała adekwatne do celów wnioski. Wnioski i obserwacje Doktorantki stanowią użyteczne

Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK
ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20
e-mail: katedrainterny@umlub.pl

narzędzie prognostyczno-rokownicze, które w przyszłości powinno być wykorzystywane w procesie diagnostyczno-leczniczym pacjentów z „małą tarczycą. Wyniki tych badań mogą stanowić podstawę do stworzenia rekomendacji, zaleceń w kierunku wykorzystania optymalnych metod diagnostycznych u pacjentek z małą objętością gruczołu i niedoczynnością tarczycy.

W mojej opinii przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Justyny Milczarek-Banach spełnia warunki określone w art.13 ust. 1 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 późn. zm.). Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Justyny Milczarek-Banach do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych badań, doniosłość zaprezentowanych wyników, możliwość ich praktycznego wykorzystania oraz ich publikację w prestiżowych czasopismach naukowych, z pełnym przekonaniem i nieukrywaną satysfakcją składam do Wysokiej Rady wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Justyny Milczarek-Banach.