

Akceptuję
RJM

Prof. dr hab. n. med. Beata Łoniewska
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

Szczecin, 10.06.2024 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej pani lek. Agnieszki Góralskiej
**p.t.: „Ocena przydatności Rozszerzonej Skali Apgar w prognozowaniu
wybranych patologii okresu noworodkowego”**

wykonanej pod kierunkiem Pani dr hab. Renaty Bokiniec,
w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Formalny opis rozprawy

Rozprawa doktorska lek. Agnieszki Góralskiej obejmuje 81 stron maszynopisu w języku polskim i ma układ typowy dla prac doktorskich. Rozpoczyna się spisem treści obejmującym spis rycin, tabel oraz zastosowanych skrótów, po którym występuje streszczenie w języku polskim i angielskim (po 3 strony każde). We Wstępie zostało opisane w sposób ogólny zagadnienie oceny stanu noworodka po urodzeniu i jej wartości predykcyjnej co do możliwości wystąpienia wczesnych i późnych powikłań, a następnie przedstawiono stosowane powszechnie w tym celu skale oraz najczęściej występujące powikłania związane z przedwczesnym urodzeniem takie jak: ciężkie krwawienia do- i okołokomorowe, ciężką retinopatię wcześniaczą, dysplazję oskrzelowo płucną oraz problem umieralności w tej grupie noworodków. Ogólny cel pracy został jasno i zwięźle sformułowany i obejmuje ocenę użyteczności rozszerzonej skali Apgar w prognozowaniu wystąpienia wczesnych powikłań okresu noworodkowego. Na kolejnych 5 stronach następuje opis Materiału i Metod, który zawiera 3 podrozdziały. Wyniki (27 stron) zaprezentowano w 5 podrozdziałach, przy czym każdy ma jeszcze wyszczególnionych i opisanych po kilka punktów. Dla uzyskania lepszej przejrzystości wyniki badania przedstawiono w 12 tabelach i na 16 rycinach. Dyskusja liczy 16 stron, a po niej umieszczono jednostronicowy wykaz wniosków obejmujący 4 zasadnicze punkty. Spis piśmiennictwa obejmuje 89 pozycji literaturowych, które nie są ułożone ani

według kolejności cytowania, ani alfabetycznie.

Ocena merytoryczna

Temat badania, którego podjęła się doktorantka jest bardzo ciekawy i ciągle aktualny. Klasyczna skala Apgar powstała w czasach, kiedy standardowo ratowano dzieci o urodzeniowej masie ciała około 2kg. Dzięki rozwojowi neonatologii udaje się ratować coraz mniejsze i bardziej niedojrzałe dzieci, dla których skala Apgar jest nie tylko niemiarodajna, ale i nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do dalszego rozwoju dziecka. Stąd na przestrzeni lat powstały nowe skale uwzględniające w klasycznej skali Apgar fizjologicznie obniżone napięcie mięśniowe, słabszą reakcję na bodziec czy sposób oddychania wcześniaka. Powstały również skale wzbogacone o stosowane procedury resuscytacyjne lub wyniki badań gazometrycznych krwi pępowinowej, czy wartości saturacji krwi.

W **streszczeniu** pracy Doktorantka zamiennie stosuje określenie RSA- jako całościowej skali oceny noworodka ("RSA, opisana w 2006 roku, zawiera oprócz oceny noworodka według punktacji SA, elementy przebiegu resuscytacji"), lub czynności resuscytacyjnych („precyzyjna informacja dotycząca postępowania w sali porodowej, czyli RSA”), co wprowadza w błąd czytelnika. Ponadto w tekście pojawiają się odnośniki literaturowe- nie powinno ich być... standardową praktyką jest pomijanie odnośników literaturowych w abstraktach, aby zachować ich zwięzłość i samowystarczalność.

Wstęp

Część ogólna wstępu jest poprawnie napisana i omawia wady i zalety powstałej 70 lat temu skali Apgar oraz zalecenia American Academy of Pediatrics (AAP) i Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice (ACOG). W kolejnym podrozdziale doktorantka opisała skale stosowane do oceny stanu noworodków po urodzeniu. Bardzo szczegółowo przedstawiła zasady przyznawania punktów i interpretację uzyskanych wyników w skali Apgar, czego niestety zabrakło w opisie Rozszerzonej Skali Apgar. Przybliżyła również inne skale służące ocenie stanu noworodka po urodzeniu- Specifid Apgar Score oraz Combined Apgar Score. Niestety ich opis jest mało precyzyjny. Przetłumaczona na język polski Specifid Apgar Score jest identyczna z powszechnie znaną i stosowaną klasyczną skalą Apgar, a różnica polega na interpretacji jej poszczególnych składowych w kontekście dojrzałości dziecka, czyli jeżeli napięcie mięśniowe, reakcja na bodziec, czy sposób oddychania wcześniaka są fizjologiczne dla dziecka urodzonego

w danym tygodniu ciąży, za każdy oceniany parametr wcześniak może uzyskać maksymalną ilość punktów. Oczywiście skalę tą stosujemy w odniesieniu do wcześniaków. Combined Apgar Score składa się ze Specifid Apgar Score i z części rozszerzonej, która różni się od Rozszerzonej Skali Apgar, więc wprowadzenie skrótu RSA jest nie tylko niewłaściwe, ale i mylące. W części rozszerzonej poza czynnościami resuscytacyjnymi tożsamymi z zawartymi w RSA jest jeszcze stosowanie surfaktantu. Tutaj również zabrakło opisu zasad przyznawania punktów oraz informacji jaka sumaryczna punktacja w Combined Apgar Score może być predykcyjna dla wystąpienia np. zgonu noworodka. „Patologia wcześniactwa” obejmująca krwawienia do- i okołokomorowe, retinopatię wcześniaczą, dysplazję oskrzelowo-płucną i umieralność została poprawnie przedstawiona, choć sformuowania; wiek postmenstruacyjny zamiast postkonceptyjny, czy surfaktant płucny zamiast surfaktant wymagają poprawy. Ponadto skrajne wcześniactwo dotyczy noworodków urodzonych przed 28 Hbd, a nie ≤ 28 Hbd (str. 22), czy < 31 Hbd (str. 25). Niezrozumiały jest również sens zdania: „Niska punktacja w SA, powszechnie definiowana jako mniej niż 4 lub mniej niż 7 punktów, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu noworodka”. Również na str. 25 doktorantka przedstawia wyniki metaanalizy dotyczącej ryzyka zgonu wcześniaków, ale nie podaje odnośnika literaturowego. Ponadto o celach” zrównoważonego rozwoju” możemy dowiedzieć się ze stron WHO, a nie GUS (cyt. 61).

Główny cel badawczy został jasno i poprawnie sformułowany.

Materiał i metody zostały dokładnie opisane w trzech podrozdziałach. Grupa badawcza oraz metodyka badania zostały dobrze dobrane. Nasuwa się jednak pytanie dlaczego wybrano do badania dzieci, które urodziły się 15 lat temu? Charakterystyka grupy badanej została przedstawiona w tabeli 1, a następnie te same informacje zostały, moim zdaniem niepotrzebnie, powielone w formie opisowej. Szkoda, że w charakterystyce pacjentów pominięto takie informacje jak liczba dzieci z krwawieniami do- i okołokomorowymi, retinopatią wcześniaków, dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci, które nie przeżyły. Metody statystyczne zostały bardzo dokładnie i w zrozumiały sposób opisane.

Sposób przedstawienia **wyników** badania jest logiczny i spójny.

We wstępie każdego podrozdziału opisano, która podgrupa wcześniaków została wytypowana do dalszej analizy. Ponieważ każda z podgrup została scharakteryzowana w rozdziale Materiał

i metody, niepotrzebne jest powielanie tych informacji (np. procent porodów drogami natury, średni czas trwania ciąży, czy ilu jest chłopców). Natomiast z pewnością przydatna była by informacja ile jest łącznie np. ciężkich krwawień do- i okołokomorowych, tym bardziej, że nie umieszczono jej w tabeli 1. Opisane w tekście informacje np. na temat ilości wspomnianych krwawień czy zgonów u dzieci urodzonych w poszczególnych tygodniach ciąży jest mało przejrzyste, proponowałabym stworzyć tabelę lub wpisać te dane w diagramy frekwencji występowania poszczególnych cech. Niestety, ale niezrozumiały jest opis niektórych drzew decyzyjnych. Na przykład zdanie: „W oparciu o algorytm sztucznej inteligencji, drzewo decyzyjne CHAID, parametr RSA wraz z kryterium wartości FiO₂ w 10 minucie życia (FiO₂_10), został wybrany jako zmienna o największej mocy dyskryminacyjnej przy analizie IVHIII/IPH” wymaga przeredagowania. Podobnie zdanie: „Kryterium podziału Apgar max ≤5 zidentyfikowało 13 dzieci z IVHIII/IPH, co stanowi 20,6% penetrację tej patologii w porównaniu do 7,2% w korzeniu drzewa (w pełnej grupie badanej)”. Ponieważ jest to praca kliniczna, wymagane jest stosowanie języka medycznego, a nie informatycznego. Sprzeczne są dane na temat liczby dzieci, u których rozpoznano cROP. Według opisu pod diagramem było ich 27, według tabeli 5 było 24, nawet jeśli dodamy jednego noworodka z 32 Hbd nie uwzględnionego w tabeli (dlaczego?) to będzie 25 (jak w tabeli 6). Algorytm sztucznej inteligencji wybrał wartość punktową skali Apgar w 1 min jako zmienną o największej mocy dla oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu noworodka. Brak informacji czy dotyczy to zgonów wczesnych czy późnych. Warto również dodać do opisu informację na temat liczby zgonów noworodków wśród dzieci, które zostały ocenione na 0-1 pkt w 1 min. życia według skali Apgar. Wszystkie informacje na temat zależności punktacji przyznanej według skali Apgar w 1 min życia noworodka, a zgonem umieszczono w podrozdziale 10.3.1 zatytułowanym „Analiza parametru – FiO₂”, może warto dodać w tytule...i SA w 1 min. W legendzie ryc. 18 obrazującej drzewo decyzyjne dla BPD i liczby dni wentylacji opisano zależności od punktacji skali Apgar w 1 min życia. Niekompletna jest również legenda ryc. 19 – brak opisu Node 4 i 5.

Zmiany wymagają również pewne sformułowania jak uciśnięcia klatki piersiowej zamiast pośredni masaż serca.

Dobrze byłoby ujednolicić kolor kategorii w drzewach decyzyjnych (np. kategoria 1 jest raz w kolorze niebieskim, a raz w zielonym).

Dyskusja jest dobrze przeprowadzona, choć momentami mało spójna, nie mniej jednak świadczy o dobrej znajomości przez autorkę omawianej problematyki. Niestety błędne jest

opisywanie Combined Apgar Score jako RSA, ponieważ obie skale mimo, że są podobne nie są tożsame. Badania Rudiger i współpracowników dotyczą skali Combined, która jest dedykowana ocenie stanu wcześniaków po urodzeniu, a nie noworodków donoszonych jak sugeruje doktorantka. W badaniu Dalili i wsp., na które powołuje się doktorantka porównano rzeczywiście 4 skale oceny noworodka po urodzeniu, ale wśród nich nie było skali RSA- jak podano w dyskusji, tylko porównywano między innymi część dotycząca resuscytacji skali Combained. W dyskusji zwracają uwagę zbyt rozległe opisy wyników badania, które są rozbudowanym powieleniem przedstawionych już informacji, np. cała strona 63 i część 64 to opis czynników ryzyka wystąpienia krwawienia do- i okołokomorowego. Po dyskusji na temat czynników ryzyka zgonu, a następnie wystąpienia IVH III/PVL, ponownie jest dyskusja na temat ryzyka zgonu noworodków (str. 65), co sprawia wrażenie chaosu. Doktorantka stwierdziła, że: „Najwyższe ryzyko cROP (29,6%) zależne jest tylko od FiO₂ w 10 min. życia wyższego niż 0,8”, a w kolejnym zdaniu: „Intubacja w 3 minucie była najbardziej istotnym statystycznie kryterium wystąpienia cROP”. W takim razie, która z tych zmiennych ma największą moc dyskryminacyjną dla rozwoju cROP?. Na str. 70 ponownie pojawia się uzasadnienie znaczenia identyfikacji noworodków z grupy ryzyka, wartości prognostycznej skali Apgar co do przeżycia noworodków, po czym napisano: „Jednakże, jak wykazało niniejsze badanie kohortowe, niska punktacja w SA w 5 minucie życia nie była związana z upośledzeniem funkcji poznawczych lub motorycznych w wieku 5 lat, w przeciwieństwie do wyników uzyskanych u noworodków urodzonych o czasie”; co sugeruje, że przedmiotem badania była również ocena rozwoju dzieci po 5 latach. W dalszej części dyskusji doktorantka również powołuje się na wyniki badania, które nie ma odniesienia literaturowego, wiemy tylko, że badanie to było już „wspomniane”. Również pewne sformułowania wymagają poprawy, np. „Skala Apgar nie jest czynnikiem ryzyka ROP”, oczywiście nie skala Apgar tylko niska punktacja według tej skali (str. 66), lub: „Autorom nie udało się jednak wykazać jego niezależności jako czynnika”- jakiego czynnika? (str. 67)

Piśmiennictwo niestety nie zostało uporządkowane ani według kolejności cytowań, ani alfabetycznie. Ponadto cytowania nie odpowiadają konkretnym pozycjom piśmiennictwa np. przy omawianiu publikacji Honga z 2024 roku we wstępie dodano też nr publikacji Vento z 2010 roku, nr 11 nie dotyczy publikacji z 2006 r opisującej RSA, nr 22 nie odnosi się do zaleceń European Resuscitation Council, w poz. 82 brak jest szczegółów publikacji. Piśmiennictwo jest przestarzałe- aż 12 pozycji zostało opublikowanych przed 2000r, a 19 w latach 2000-2010, przy czym należy zauważyć, że mimo aktualności tematu, jest zaledwie kilka nowych prac, które

zostały uwzględnione przez doktorantkę.

Wnioski

W definicji rozszerzonej skali Apgar (RSA) podano, że składa się z „klasycznej” skali Apgar poszerzonej o czynności resuscytacyjne, we wniosku natomiast pojawia się sformułowanie (pkt. 2): „Zastosowanie różnych zmiennych RSA wraz z parametrami SA...” co sugeruje, że RSA dotyczy tylko czynności resuscytacyjnych.

Pomijając tę pomyłkę lub przeoczenie stwierdzam, że przeprowadzone badania mają dużą wartość merytoryczną, a wyciągnięte **wnioski** zostały poprawnie sformułowane i odpowiadają celowi pracy.

Ocena metodologiczna

Doktorantka poprawnie sformułowała problemy i założenia badawcze. Właściwy jest dobór grupy badanej, metod i narzędzi badawczych. Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione nie zawsze w sposób jasny, ale dzięki zastosowaniu tabel i wykresów zyskały na przejrzystości. Sformułowane wnioski odpowiadają postawionym celom badawczym. Dobór pozycji piśmiennictwa jest adekwatny do omawianego problemu, chociaż został przedstawiony w sposób chaotyczny.

Ocena edytorskiej strony rozprawy

Praca zawiera wiele błędów gramatycznych, interpunkcyjnych, a we wstępie kilka razy początek zdania zaczyna się małą literą.

Podsumowanie

Powyższe uwagi i wątpliwości nie wpływają na całościową dobrą ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy. Lekarka medycyny Agnieszka Góralska wykazała się dobrym przygotowaniem merytorycznym, opanowaniem warsztatu badawczego i analizą uzyskanych wyników badań. Praca ma istotne walory poznawcze.

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 2018

r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.) i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani Agnieszki Góralskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Beata Lourescu