

Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr Marty Tarasiewicz zatytułowanej:

„Ocena ryzyka występowania najczęstszych powikłań ciąży na podstawie testu podwójnego w I trymestrze ciąży”

Powikłania wyników perinatalnych od wielu lat są przedmiotem badań. Próby przewidywania i zapobiegania ich występowaniu są współczesnym wyzwaniem medycyny matczyno- płodowej. Ostatnie dziesięciolecia przyniosły znaczny postęp w rozumieniu patogenezy części schorzeń, a jednocześnie rozwój technologii diagnostycznych zarówno pod postacią badań obrazowych jak i biochemicznych, molekularnych pozwoliły stworzyć pierwsze algorytmy, które mają zastosowanie w profilaktyce. Praca mgr Marty Tarasiewicz wpisuje się w szereg doniesień upatrujących szansy przewidywania odległych powikłań położniczych w oparciu o badania wykonywane w pierwszym trymestrze ciąży. Doktorantka w swoim opracowaniu skoncentrowała się na podstawowych parametrach położniczych takich jak wiek pacjentki, wiek ciążowy, ultrasonograficznych – lokalizacja łożyska oraz biochemicznych – gonadotropina kosmówkowa, osoczowe białko związane z ciążowe - A (PAPP-A).

Doktorantka we wstępie porusza istotne zagadnienia dotyczące nie tylko definicji, nomenklatury ale również patogenezy schorzeń, obecnej diagnostyki, postępowania klinicznego, a także odległych konsekwencji dla dzieci urodzonych z cechami zahamowania wzrastania wewnątrzmacicznego. Istotnym elementem wstępu jest przybliżenie pochodzenia, metabolizmu, roli oraz funkcji białek łożyskowych. W swoim opracowaniu wyjaśnia również zasady prowadzenia skryningu prenatalnego, a także przybliżyła nomenklaturę wraz z podaniem

piśmiennictwa patologii położniczych takich jak nadciśnienie ciążowe, ograniczenie wzrastania płodu czy poród przedwczesny. Wstęp zawiera również wprowadzenie do zagadnienia badawczego jakim była ocena zależności między badaniami biochemicznymi a późniejszymi powikłaniami położniczymi.

Za wyznaczony cel badania doktorantka wyznaczyła sobie określenie występowania korelacji pomiędzy stężeniem wolnej podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej oraz związanego z ciążą osocznego białka A, a wystąpieniem nadciśnienia ciążowego, ograniczonego wzrastania płodu i porodu przedwczesnego. Drugi cel badawczy to określenie związku pomiędzy lokalizacją trofoblastu, a wymienionymi powikłaniami położniczymi.

Materiał badawczy stanowi grupa 100 kobiet ciężarnych, u których do zapłodnienia doszło w sposób naturalny, u których wykonano badanie przesiewowe pierwszego trymestru w postaci badania ultrasonograficznego i testu podwójnego. Doktorantka jasno precyzuje kryteria włączenia i wyłączenia do grupy badanej, choć informacja o wyłączeniu pacjentek z otyłością znajduje się poza opisem metodyki. Metodyka przeprowadzenia skryningu jest czytelnie opisana i wyjaśniona. Moje uwagi dotyczące metodyki pozwolę zawrzeć sobie zbiorczo w dalszej części recenzji. Charakterystyka grupy badanej zawiera parametry dotyczące wieku kobiet oraz ich rodności. Doktorantka prezentuje również dane dotyczące lokalizacji trofoblastu, a także wartości badanych białek łożyskowych wyrażonych jako średnie z podaniem wartości maksymalnych i minimalnych oraz wartości median.

Wyniki przedstawiono z wykorzystaniem opisu danych, tabel i rycin, które zostały atrakcyjnie skonstruowane. Uwagi co do metodyki oraz zaprezentowanych wyników przedstawię w dalszej części recenzji

W ocenie merytorycznej doktorantka potwierdziła związek pomiędzy stężeniami białka PAPP-A, a występowaniem nadciśnienia ciążowego oraz ograniczenia wzrastania płodu. Nie wykazała związku z występowaniem porodu przedwczesnego. Bardzo interesującym wynikiem,

który korelował również z badaniem poziomu białka PAPP-A był wykazany związek pomiędzy lokalizacją trofoblastu względem oddalenia od szyjki macicy, a późnymi powikłaniami. Istnieją już doniesienia w tym aspekcie lecz nadal nieudowodniono czy ten pojedynczy parametr, jakim jest niskousadowione łożysko, w pierwszym trymestrze ciąży powinien być samodzielnym czynnikiem ryzyka wystąpienia na przykład preeklampsji czy FGR. Z pewnością wyniki te wnoszą zagadnienie do dalszych procesów badawczych.

W dyskusji doktorantka konfrontuje uzyskane wyniki z danymi literaturowymi umiejętnie starając się podkreślić wartość własnych obserwacji. Czyni to skutecznie, bowiem wyniki uzyskane przez innych autorów nie zawsze są jednoznaczne. Sama dyskusja w całości jest przeprowadzona starannie i poparta obszernie cytowaną literaturą..

Zaprezentowane wnioski są poprawnie zredagowane. Całość pracy świadczy o należytej staranności doktorantki i prowadzeniu procesu badawczego, w którym jednak nie udało się uniknąć pewnych wątpliwości stąd bardzo proszę o ich wyjaśnienie. Uwagi pozwoliłem sobie zaprezentować analogicznie do treści rozprawy.

Doktorantka podaje (strona 15. Roz. 4.3), że w Polsce odsetek IUGR wynosi około 14% i najbliższe podawane cytowanie to opracowanie przygotowane przez piszącego tą recenzję. Czy mogę prosić o podanie właściwego źródła tych danych i ich zaprezentowanie.

Na stronie 17 doktorantka prezentuje definicje płodów z niską masą urodzeniową LBW, VLBW oraz ELBW czy mogę prosić o podanie piśmiennictwa gdzie te terminy odnoszą się do płodów z ograniczeniem wzrastania.

W rozdziale poświęconym porodowi przedwczesnemu , strona 18 Roz 4.4 zabrakło mi podziału na samoistny i jatrogeny, szczególnie, że pozostałe powikłania czyli nadciśnienie i FGR są często przyczyną tego drugiego.

W materiale opisującym skryning pierwszego trymestru i ocenę ryzyka aberracji chromosomowych oprócz pomiaru CRL, NT powinniśmy w ocenie podstawowej uwzględnić

również FHR czyli częstość czynności serca płodu bez której ocena ryzyka nie jest możliwa do przeprowadzenia.

W podrozdziale poświęconym NT wydaje mi się iż wkradły się pewne nieścisłości. Co doktorantka ma na myśli, że NT po 14 tygodniu zanika? Ponadto określenie nieprawidłowe NT zawsze budzi kontrowersje w dyskusji, proponowałbym w dalszych opracowaniach używać sformułowania, iż NT przekracza 95 centyl dla wieku ciążowego.

W prezentowanej charakterystyce badanej populacji brakuje charakterystyki co do przedniej lub tylnej lokalizacji trofoblastu są one jednak prezentowane w wynikach.

Zabrakło mi w prezentacji badanej populacji zaprezentowania szczegółowych wyników perinatalnych. Oprócz lakonicznego podania liczby wystąpienia poszczególnych patologii, brak w prezentowanym materiale wieku ciążowego zakończenia poszczególnych ciąż, masy urodzeniowej noworodków, wartości centyli wagi urodzeniowej, odsetka nadciśnienia ciążowego i FGR, które zakończyły się porodami przedwczesnymi, czy wystąpiła preeklampsja. Szczególnie interesujący jest fakt wystąpienia w populacji zdrowych kobiet, aż 29% nadciśnienia dlatego przedstawienie tych wyników byłoby zasadniczym uzupełnieniem opracowania.

Interesującą kwestią jest wartość średniej (mediany ?) w badanej populacji dla MoM zarówno beta-hCG oraz PAPP-A znacznie powyżej 1, czy doktorantka może odnieść się do tego wyniku ?

Kilka uwag i zapytań mam do metod statystycznych – jaki był rozkład badanych parametrów w badanej populacji – zastosowanie testu nieparametrycznego, sugeruje rozkład nienormalny. Czy zatem przedstawienie danych z wykorzystaniem średnich, a nie mediany w ocenie doktorantki jest właściwe ? W dalszej części prezentowanych wyników (np. str. 33) pojawia się skrót ME oraz Min i Max ale wszystkie opisy wyrażają M [SD].

Piszący te słowa ma dość skromne doświadczenie i wiedzę statystyczną dlatego, bardzo proszę o wyjaśnienie sformułowania (strona 28) – „zmiennie kategoryjne kodowano za pomocą ortogonalnych kontrastów suma-do-zera”.

Jaki związek według doktorantki ma wiek prenatalny (wiek ciążowy w momencie wykonywania skryningu – jeśli dobrze rozumiem) na wystąpienie powikłania w postaci IUGR (strona 33) ?

Doktorantka w wynikach prezentuje wyniki regresji liniowych jednozmiennych (jednoczynnikowych) oraz wielozmiennych (wieloczynnikowych). O ile charakterystyka regresji jednoczynnikowych jest klarowna, to nie mogę zrozumieć tabel z analizami regresji wieloczynnikowej w której również prezentowane są pojedyncze parametry. Z opisu wynika, że do analizy wykorzystano wszystkie zmiennie. Czy doktorantka może odnieść się do tych wyników?

W tabeli XIV (strona 39) wartość ilorazu szans (OR) dla MoM PAPP-A jest zaskakująco bardzo wartościowa (OR – 0,01) czy mógłbym prosić o komentarz dla tego wyniku.

Całość pracy jest starannie przygotowana, numeracja stron, podpisy rozdziałów, tabel bardzo ułatwiają lekturę, drobne potknięcia nie wpływają na ocenę przygotowanej pracy. Sugerowałbym jednak w przyszłości aby określenie dość popularne ale jednak nieprecyzyjne „test PAPP-A” zastąpić określeniem „test podwójny”, warto również uwzględnić w opisie, iż wykorzystując definicję WHO IUGR w rzeczywistości mówimy o SGA – czyli niskiej masie urodzeniowej, a nie precyzyjnie IUGR (FGR). Dodatkowo proponowałbym wprowadzić tabele, bądź listę skrótów, które występują w tekście co pozwoli na bardziej jednolite ich wykorzystywanie.

Praca doktorska Pani mgr Marty Tarasiewicz jest zaplanowana i przeprowadzona prawidłowo. Piśmiennictwo jest prawidłowo cytowane i zawiera zarówno tytuły z podstaw

położniczych jak i najświeższe doniesienia światowe. Na uwagę zasługuje fakt, że doktorantka wykorzystuje również polskie doniesienia.

Autorka wykazała się w niej umiejętnością prowadzenia procesu badania klinicznego. Podsumowując uważam rozprawę za dokonanie wartościowe, które spełnia kryteria ustawy z dnia 20. lipca 2018 prawa o szkolnictwie wyższym i nauce. Mam więc zaszczyt wnieść do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie rozprawy Pani Marty Tarasiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski Prof. PUM

27.07.2021 Szczecin