

Warszawa 27.07.2021.

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Marty Tarasiewicz

pt. *Ocena ryzyka najczęstszych powikłań ciąży na podstawie testu podwójnego w I trymestrze ciąży*

Promotor dr hab. n. med. Adam Lemancewicz

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska stanowi interesujące opracowanie zagadnienia, będącego istotnym problemem w diagnostyce prenatalnej i perinatologii. Dotyczy oceny ryzyka występowanie najczęstszych powikłań ciąży na podstawie „testu podwójnego” w I trymestrze ciąży. Autorka używa terminu „test podwójny” na określenie badania przesiewowego obejmującego badania USG z oceną tzw. markerów ultrasonograficznych (takich jak „przezierność karku” płodu) oraz badania biochemicznego pierwszego trymestru (ocena wolnej podjednostki beta-hCG i białka PAPP-A) – w piśmiennictwie polskim to badanie jest najczęściej nazywane „testem złożonym” co odpowiada angielskiemu terminowi „combined test”. Przedstawiona do oceny dysertacja liczy tylko 65 stron, co budzi pewien niedosyt. Ma typowy układ, który obejmuje następujące rozdziały: *Wstęp, Założenia i cel pracy, Materiał i Metodyka, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Wykaz piśmiennictwa, Wykaz tabel, Wykaz rycin* oraz *Aneks zawierający skan zgody Komisji Bioetycznej*. Niestety, nie zamieszczono wykazu skrótów użytych w pracy, co jest powszechną praktyką rozprawach doktorskich. W pracy znajduje się 15 tabel i 3 ryciny. Wykaz piśmiennictwa zawiera 102 pozycje.

Wstęp jest bardzo syntetycznym ujęciem problemu. Autorka w zarysie omawia zasady diagnostyki prenatalnej w okresie 11-13⁺⁶ t.c. Opisuje przydatność poszczególnych badań w skriningu w kierunku aberracji chromosomowych (a nie „chromosomalnych” jak pisze Autorka) nadciśnienia indukowanego ciążą, preeklampsji, IUGR i porodu przedwczesnego. We Wstępie Doktorantka nie ustrzegła się potknięć językowych i redakcyjnych, które wyraźnie rzucają się w oczy. Przede wszystkim nie używamy w publikacjach naukowych potocznego i nieprawidłowego określenia „test PAPP-A”. Mówimy o „teście złożonym” (ang. combined test), który składa się z badania USG z oceną min. „przezierności karku”

płodu oraz biochemicznego „testu podwójnego” w skład którego wchodzi oznaczenie wolnej podjednostki beta-hCG oraz PAPP-A. Autorka używa określenia „test podwójny” w znaczeniu „testu złożonego”, co nie jest prawidłowe. Nie mówimy o zespole Patau tylko Patau – Klaus Patau był Niemcem, a nie Francuzem. Nie używa się określenia „aberracje trisomalne”, czy „wady trisomalne” - brzmi to cokolwiek egzotycznie. W roku 2020 Rekomendacje, o których pisze Autorka wydało Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, a nie Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Zmiana nazwy Towarzystwa nastąpiła kilka lat temu...

Biorąc po uwagę, że syncytiotrofoblast powstaje w wyniku fuzji pojedynczych komórek i stanowi wielojądrzastą masę, używanie określenia „komórki syncytiotrofoblastyczne” jest kontrowersyjne, podobnie jak pisanie o „łożysku” w okresie „po około sześciu tygodniach od implantacji zarodka”. Tekst zawiera liczne błędy literowe, nieprawidłowo zapisane skróty, a nawet pojedyncze błędy ortograficzne, co sprawia wrażenie braku należytej staranności w opracowaniu rozprawy. Bezwzględnie należy zwrócić na to uwagę przy opracowaniu materiału do publikacji. Trudno też zgodzić się ze stwierdzeniem, że „stężenia beta-hCG w pierwszym trymestrze ciąży w surowicy krwi, jak i w moczu, wzrastają wykładniczo, podwajając swoją wartość średnio co 24 do 72 godzin przez pierwsze 8 tyg.”

Omawiając IUGR Doktorantka używa zamiennie terminu IUGR i „hipotrofia” co nie jest prawidłowe. Błędnie jest przetłumaczony skrót IUGR - nie chodzi o zahamowanie „wzrostu” (to jest pewna wartość i to wyrażona w centymetrach lub metrach), tylko „wzrastania” (to z kolei jest proces, który dotyczy płodu).

Nie sposób oprzeć się wrażeniu, że obszerniejsze i bardziej szczegółowe omówienie badań prenatalnych podniosłoby wartość rozprawy.

Cele pracy są jasno i precyzyjnie sformułowane w 2 punktach. Natomiast odpowiadające im wnioski zajmują 5 punktów, co wpływa niekorzystnie na ich czytelność i sprawia wrażenie pewnego nieuporządkowania. Tu również pojawia się niefortunnie użyte sformułowanie „zahamowanie wzrostu płodu”.

Materiał przedstawiony w pracy jest spójny i starannie dobrany. Przedmiotem badań było 100 pacjentek w ciąży pojedynczej, poniżej 40 roku życia u których wykonano badania przesiewowe między 11-13+6 tc. Wykluczono pacjentki po IVF, co jest o tyle interesujące, że badania prowadzono w Centrum Leczenia Niepłodności „Kriobank” w Białymstoku.

Doktorantka w opisie metody pisze, omawiając przezierność karku płodu (NT – nuchal translucency), że za „nieprawidłowy uznaje się wynik powyżej 3,5mm” (str. 25.) – to jest bardzo duże uproszczenie. W praktyce w ocenie ryzyka używa się ilorazów prawdopodobieństwa związanych z wartością NT dla danego CRL. NT = 3,5mm odpowiada 99 centylowi, zatem nie można powiedzieć, że wartości < 3,5mm, czyli poniżej 99 centyla są prawidłowe. Wartość NT \geq 3,5mm jest natomiast uznawana za bezwzględne wskazanie do przeprowadzenia diagnostyki inwazyjnej, niezależnie od innych markerów ultrasonograficznych i pomiarów biochemicznych. Metodyka została przedstawiona w sposób dosyć powierzchowny i o ile zasady dotyczące wykonywania badań ultrasonograficznych w okresie 11-13+6 t.c. można uznać za powszechnie znane i nie wymagające szczegółowego opisu, to zastrzeżenia budzi brak kryteriów jakie Doktorantka przyjęła przy kwalifikowaniu trofoblastu jako „nisko i wysoko usadowionego”. Tym bardziej, że właśnie z rolą umiejscowienia trofoblastu w predykcji powikłań ciąży związane są najważniejsze wnioski. Można odnieść wrażenie, że Autorka zamiennie używa określeń: „usadowienie przyczepu łożyskowego” (pępowiny) i „usadowienie trofoblastu”. To nie jest bynajmniej to samo, a opis metody powinien być bardziej jednoznaczny.

Wyniki przedstawiono na 14 stronach w postaci 7 tabel i wykresów uzupełnionych opisem. W rozdziale „Materiał i metodyka” znalazły się tabele i wykresy prezentujące dane opisowe, które powinny zostać umieszczone w rozdziale pt. „Wyniki”. Metody statystyczne zostały wybrane i zastosowane poprawnie.

W pierwszym akapicie „Dyskusji” Autorka w kontekście uzyskanych wyników pisze o „korelacji z umiejscowieniem przyczepu łożyskowego”, co jest dosyć zaskakujące, jako że z zawartych w dysertacji danych nie wynika w jaki sposób ten parametr był analizowany. Pod koniec Autorka podsumowuje swoje badania pisząc: „W przeprowadzonych badaniach ultrasonograficznych opisywano lokalizację łożyska w dwóch wariantach, nisko/wysoko. Dowiedziono, iż niska lokalizacja łożyska dwuipółkrotnie razy częściej współwystępuje z nadciśnieniem indukowanym ciążą oraz czterokrotnie częściej z wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu. Dotychczas nie opisano tego zjawiska w żadnych dostępnych opracowaniach naukowych.” Nie jest jasne kiedy analizowano lokalizację łożyska (a właściwie kosmówki), a kiedy umiejscowienie przyczepu łożyskowego. Należy to uściślić zwłaszcza w kontekście perspektywy dalszych badań o czym pisze sama

Doktorantka: „Z wyników uzyskanych w badaniach własnych wynika, iż niska lokalizacja łożyska może czterokrotnie zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia IUGR, co jest skorelowane z niskim poziomem PAPP-A w osoczu ciążarnej. Dotychczas dostępne publikacje nie poruszają tematu lokalizacji łożyska jako wartości predykcyjnej powikłań ciąży w pierwszym tryestrze ciąży. Dlatego też temat ten stanowi wyzwanie do dalszej pracy badawczej i naukowej.” Pod tym ostatnim stwierdzeniem mogę się podpisać obiema rękami i dlatego nie pozostaje mi nic innego jak tylko wyrazić żal, że Doktorantka nie pogłębiła swoich dociekań w przedstawionej mi do recenzji rozprawie. Tym bardziej, że na podstawie przeprowadzonych badań, wykazuje, iż wyciągnęła bardzo interesujące wnioski.

W „Dyskusji” pojawia się informacja o tym, że z grupy badanej wykluczono kobiety o BMI > 25 (tu kolejny błąd redakcyjny: Autorka napisała „BMI<25”). Ta informacja powinna być zawarta w rozdziale „Materiał i metody”. Niewłaściwe jest używanie określanie „grupa badawcza” w odniesieniu do badanych pacjentek, prawidłowo to jest „grupa badana”. Grupa badawcza, to inaczej grupa badaczy...

Doktorantka dobrze radzi sobie z analizą piśmiennictwa, konfrontując je z uzyskanymi wynikami. Autorka zgromadziła 102 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznego, którego pozycje ułożone są w kolejności cytowania. Na uwagę zasługuje znajomość i cytowanie także polskiej literatury przedmiotu.

Chciałbym podkreślić, że pomimo wykazanych powyżej z obowiązku recenzenta uchybień, przede wszystkich dotyczących strony redakcyjnej dysertacji, Doktorantka wykazała się samodzielną zdolnością planowania i realizacji badań naukowych, prowadzenia obserwacji klinicznych oraz analiz statystycznych.

Wobec powyższego, należy uznać, że przedstawiona rozprawa spełnia ustawowe warunki, którym powinna odpowiadać praca doktorska, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza ogólna wiedzę Kandydatki i jej umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wobec tego pozwalam sobie wystąpić do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, z wnioskiem o przyjęcie niniejszej rozprawy i dopuszczenie mgr Marty Tarasiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Położnictwa i Perinatologii

prof. dr hab. n. med. Piotr Węgrzyn