

Kochanek
przysła
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauk Medycznych
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Magdaleny Karpów-Greiner zatytułowanej:

„Przydatność oceny biofizycznych i biochemicznych markerów stanu przedrzucawkowego (PE)
w pierwszym 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 patogenezы 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 lekarz Magdaleny Karpów-Greiner 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 ocenie i analizie przydatności badań przesiewowych w kierunku preeklampsji w pierwszym trymestrze ciąży u pacjentek w grupie ryzyka tego schorzenia oraz prognozowaniu dalszego przebiegu ciąży, porodu i stanu noworodka.

Doktorantka we wstępie porusza istotne zagadnienia dotyczące nie tylko definicji, nomenklatury, ale również patogenezы schorzenia jakim jest preeklampsja. Zwraca uwagę na odmienności w zależności od czasu trwania ciąży, odnosi się do nowych aspektów i definicji ze zwróceniem uwagi na wytyczne ISSHP (International Society for Study Hypertension in Pregnancy). Wstęp zawiera również wprowadzenie do zagadnienia badawczego jakim była ocena skriningu pierwszego trymestru i jego składowych na predykcję występowania stanu

przedrzucawkowego, a także wartości tych parametrów w momencie rozwinięcia tego powikłania w trakcie ciąży.

Za wyznaczony cel przyjęto ocenę przydatności algorytmu FMF w predykcji preeklampsji u pacjentek, które chorowały w poprzedniej ciąży lub demonstrowały czynniki ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego.

Materiał badawczy stanowiła grupa 142 kobiet ciężarnych, z czego 91 kobiet włączona została do grupy badanej a 51 kobiet zostało zakwalifikowanych do grupy kontrolnej. U każdej z kobiet w trakcie pierwszego badania prenatalnego wykonano test przesiewowy oparty o badanie usg w tym przepływ przez tętnice maciczne, oznaczenie białek betahCG, PAPP-A, PlGF, sFlt, a także standaryzowany pomiar ciśnienia i wyznaczenie wartości średniej. Według opisanej metodyki następnym krokiem była analiza okołoporodowa kobiet włączonych do badania na podstawie dokumentacji z przebytych hospitalizacji i kontaktów telefonicznych z pacjentkami. Analiza dotyczyła przebiegu ciąży, porodu i stanu urodzeniowego noworodka. Na badanie uzyskano zgodę komisji bioetycznej.

Grupa badana w charakterystyce różniła się od kontrolnej pod względem BMI, rodności, występowania cukrzycy, nadciśnienia, stanu przedrzucawkowego. Jedynym parametrem biochemicznym istotnie różnym w grupach po skriningu pierwszego trymestru okazał się w przeprowadzonym badaniu PLGF. Nie stwierdzono różnic między grupami co do rodzaju porodu, czasu zakończenia ciąży, stanu urodzeniowego noworodka. W grupie badanej częściej wystąpił stan przedrzucawkowy. Analiza podgrupy kobiet, które rozwinęły stan przedrzucawkowy wykazała, że częściej rozwijały one cukrzycę, a także wcześniej wystąpiła u nich PE. Nie przedstawiono w wynikach jakim wieku ciążowym wystąpił średnio stan przedrzucawkowy. Stwierdzono jednak, że aż 50% kobiet, które rozwinęły preeklampsję nie przyjmowały kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce, zaś 45 przyjmowały kwas acetylosalicylowy, a nie rozwinęły

PE. Zarówno PAPPa jak i PLGF okazały się niższe na początku ciąży u kobiet, które finalnie rozwinęły stan przedrzucawkowy.

Wyniki, które zaprezentowano mimo czytelności graficznej są mało klarowne w istocie merytorycznej dla recenzenta, dlatego pozwoliłem sobie sformułować poniższe pytania.

- grupę badaną stanowiły pacjentki z przebytą preeklampsją lub 1 czynnikiem ryzyka rozwoju PE. Czy były to czynniki określone we wstępie jako wysokie czy umiarkowane? A jeśli brano pod uwagę wszystkie to jaki był podział procentowy w grupie badanej

- „indeks pulsacji w tętnicy macicznej uznawano za nieprawidłowy, jeśli wartości przekraczały 95 centyl dla danego wieku ciążowego” – czy to określenie jest precyzyjne, czy chodzi o pojedynczy pomiar PI czy jednak wartość średnią?

- czy pacjentki włączone do grupy badanej przyjmowały kwas acetylosalicylowy przed przeprowadzeniem skriningu?

- jaka grupa kobiet z nadciśnieniem przewlekłym i PE przyjmowała kwas acetylosalicylowy?

- co oznacza poniższe zdanie „W grupie pacjentek zwiększonego ryzyka wystąpienia PE kwas acetylosalicylowy w dawce 150mg na noc przyjmowało 52 kobiety czyli 60,4%.” – czy tak niski był compliance, czy jedynie taki odsetek kobiet potwierdził wysokie ryzyko PE na podstawie algorytmu FMF, czy są inne przyczyny?

- jak rozumieć poniższe zdanie? „Nie wykazano zależności przyjmowania Acardu i wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego powikłania ($p=0.2290$)” – czy autorka wyciąga wniosek, że przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego nie zmniejsza częstości wystąpienia PE czy być może są inne czynniki takiego wyniku?

- sFlt-1 w pierwszym trymestrze jak wynika z dotychczasowych doniesień nie jest wartością dodaną w predykcji PE, co potwierdzają uzyskane w opracowaniu wartości, zatem odnoszenie wskaźnika sFlt/PLGF i wartości odcięcia >38 w którym istotą jest zaburzona angiogeneza trofoblastu do późniejszego wystąpienia stanu przedrzucawkowego nie znajduje w moim odczuciu uzasadnienia. Uzyskane wyniki są konsekwencją wartości PLGF. Tym samym późniejsza analiza ROC dla sFlt-1 jest błędna z założenia co autorka nadmienia w dyskusji

- wystąpienie stanu przedrzucawkowego nie wpłynęło istotnie na czas zakończenia ciąży, tabela nie pokazuje różnic statystycznych, w opisie podano, że w grupie badanej było to 13 przypadków a kontrolnej 3?

Uzyskane wyniki potwierdzają dotychczasowe doniesienia.

W dyskusji doktorantka konfrontuje uzyskane wyniki z danymi literaturowymi i stara się podkreślić wartość własnych obserwacji. Sama dyskusja w całości jest poparta obszernie cytowaną literaturą..

Zaprezentowane wnioski są poprawnie zredagowane. Uwagi pozwoliłem sobie zaprezentować w postaci powyższych pytań.

Całość pracy jest starannie przygotowana, numeracja stron, podpisy rozdziałów, tabel., drobne potknięcia nie wpływają na ocenę przygotowanej pracy.

Praca doktorska lekarz Karpow-Greiner ma w swojej treści pewne niedociągnięcia przede wszystkim w prezentacji wyników jako ciągu logicznego przyczynowo-skutkowego. Piśmiennictwo jest prawidłowo cytowane i zawiera zarówno tytuły z podstaw położniczych jak i najświeższe doniesienia światowe.

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 wnosić do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie rozprawy Pani Karpow-Greiner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski
specjalista położnictwa-ginekologii
specjalista perinatologii
2553540

Prof. dr hab. n. med. Sebastian Kwiatkowski

12.05.2025 Szczecin