

Poznań, 22.04.2025

Kołodziej *sero*
pr
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medycznej

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Recenzja rozprawy doktorskiej
lekarz Magdaleny Karpów- Greiner

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, przygotowana została w formie monografii przez lekarz Magdalenę Karpów- Greiner,

pod opieką promotora prof. dr hab. Mariusza Dubiela, na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Na przeprowadzone badania Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej swojej macierzystej Uczelni.

Rozprawa ma charakterystyczny układ dla pracy doktorskiej, zawiera spis treści, wykaz skrótów, wprowadzenie do zagadnienia, cel pracy, dalej cele szczegółowe, rozdział poświęcony materiałowi i metodom, wyniki, dyskusję, wnioski (5), piśmiennictwo (63 pozycje), a na koniec streszczenie w języku polskim i języku angielskim, zgodę Komisji Bioetycznej, wykaz rycin (7) oraz spis tabel (19).

Praca jest napisana ciekawie, z dużą znajomością badanego tematu, poprawnym językiem, zawiera też prawidłowo przygotowany, alfabetyczny spis skrótów używanych w pracy.

We wprowadzeniu autorka podaje definicję preeklampsji, opisuje patomechanizm rozwoju tego powikłania, jej epidemiologię. Odnosi się do podziału PE na postać wczesną i późną, a także do konsekwencji wynikających z rozwoju PE dla matki i dla płodu. Opisuje również szeroko patomechanizm zmian prowadzący do rozwoju preeklampsji, a także opisuje czynniki angiogenne, które z jednej strony mogą przyczyniać się do rozwoju PE, a także w obecnej medycynie maczyno-płodowej stanowią wskaźniki wykorzystywane do oceny stopnia nasilenia PE, będąc czynnikami rokowniczymi, podobnie jak szeroko opisane we wstępie parametry kliniczne i biofizyczne uznane również za czynniki ryzyka. Doktorantka opisuje dalej zalecany obecnie schemat diagnostyki PE, zarówno z wykorzystaniem markerów biochemicznych, jak i biofizycznych, czyli ultrasonografii. W kilku zdaniach omawia też sposób prewencji tego schorzenia.

Celem pracy była analiza przydatności badań przesiewowych w kierunku preeklampsji w pierwszym trymestrze ciąży u pacjentek z grupy ryzyka wystąpienia tego schorzenia oraz prognozowania dalszego przebiegu ciąży, porodu i stanu noworodka.

Wydaje się, że powinno się napisać badań przesiewowych przeprowadzonych w pierwszym trymestrze, bowiem można z tego zdania wywnioskować jakbyśmy spodziewali się preeklampsji w pierwszym trymestrze.

Przeprowadzone w ramach tej rozprawy badanie miało charakter obserwacyjny. Do badania włączono 142 pełnoletnie pacjentki objęte opieką Poradni badań Prenatalnych Kliniki Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej CM UMK w Bydgoszczy.

Jako kryterium włączenia do Grupy Badanej przyjęto obciążony wywiad w kierunku preeklampsji lub przynajmniej jeden czynnik ryzyka rozwoju tego powikłania. Grupę badaną stanowiło ostatecznie 91 pacjentek, a grupę kontrolną 51 ciężarnych. Doktorantka określiła kryteria włączenia do badania, *natomiast nie podała kryteriów wyłączenia*, pisze jednak dalej, że wykluczyła pacjentki w ciążach bliźniaczych.

Brak jest również pod opinia komisji bioetycznej informacji, że pacjentki podpisywały świadoma zgodę na udział w badaniu.

Analizę statystyczną zgromadzonych danych przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft.Inc (2014). Zmienne ilościowe scharakteryzowano za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej oraz 95% CI. Natomiast zmienne typu jakościowego przedstawiono za pomocą liczebności oraz wartości procentowych.

W analizie przyjęto poziom istotności 0,05.

W planowaniu badania zabrakło niestety kalkulacji wielkości grupy, jaką powinna autorka zaplanować do tego badania, mającemu dać odpowiedź czy stosowane badania przesiewowe są przydatne w prognozowaniu wystąpienia preeklampsji. Dokładna kalkulacja wielkości grupy pomogłaby zapewnić, że przeprowadzone badanie miałoby odpowiednią moc do wykrycia zakładanych efektów i zminimalizowałoby ryzyko błędnych wniosków.

Analiza zastosowanych metod badawczych.

Autorka w kolejnych tabelach przedstawia uzyskane wyniki. Tabele przygotowane są bardzo starannie, czytelne, wyniki przedstawiane są wg ogólnie przyjętych zasad.

W recenzji należy podkreślić, że brak podziału na wczesną i późną preeklampsję może ograniczyć zrozumienie dynamiki tego stanu. Wczesna preeklampsja zazwyczaj ma odmienny profil ryzyka i skutków od późnej, co ma znaczenie dla strategii leczenia.

W tab. 1. autorka przedstawia charakterystykę grupy badanej i kontrolnej pod wieloma aspektami. Zauważam danych na temat średniego tyg. ciąży w którym pojawiła się PE, a także brak podziału na wczesną i późną preeklampsję, co może ograniczyć zrozumienie dynamiki tego stanu. Wiadomo, że wczesna preeklampsja zazwyczaj ma odmienny profil ryzyka i skutków od późnej, co ma znaczenie dla strategii leczenia, jak im losów ciąży.

Nieprzedstawienie średniego t.c. czasu pojawienia się preeklampsji uniemożliwia nam ocenę, jak szybko rozwijał się ten stan w badanej grupie i które markery korelują z późną, a które z wczesną PE. Może to być istotne dla opracowywania strategii wczesnej diagnostyki i interwencji.

Cukrzyca jest istotnym czynnikiem ryzyka preeklampsji, a brak podziału na różne jej typy (np. cukrzycę typu 1 i typu 2, czy cukrzycę ciążową) w tej rozprawie utrudnia analizę wpływu tych schorzeń na ryzyko wystąpienia preeklampsji. Zróżnicowanie typów cukrzycy może prowadzić do różnych mechanizmów patofizjologicznych, co powinno być uwzględnione w analizie.

Zaskakujący nieco jest wynik stężenia białka PAPP-A w grupie z PE, odmienny od obserwowanego w piśmiennictwie (czyli brak różnicy między badanymi podgrupami).

Autorka odnosi się do tego w dyskusji, ale w mojej ocenie przyczyna może być fakt, że nie rozdzielono pacjentek na późną i wczesną PE, czyli nie heterogenność grupy badanej. Wiemy również, że wiek, BMI, palenie tytoniu, czy IVF mogą wpływać na poziom białka PAPP-A.

W tabeli 4 przedstawiającej porównanie grup pod względem parametrów dotyczących porodu i stanu noworodka, brakuje podania średniej masy noworodków, liczby noworodków z zaburzeniami wzrastania, średniego czasu wystąpienia PE, a także podania ile spośród 15 stwierdzonych w gr. Badanej PE było przypadków wczesnej, a ile późnej PE.

W tab. 5 autorka wskazuje, że 5 ciężarnych (31,3%, które rozwinęło PE miało cukrzycę, tylko niestety nie wiemy jaką.

Kolejne tabele pokazują ciekawe wyniki analizujące wpływ parametrów biofizycznych na wystąpienie PE, jak i wpływ PE na stan noworodków, w której to analizie nie wykazano różnicy.

W tab. 8 autorka pokazała, że stosowanie Acardu w dawce 150 mg nie miało wpływu na wystąpienie PE w grupie ryzyka.

W tab.9 doktorantka pokazuje analizę korelacji parametrów biochemicznych ze wzrostem ryzyka PE szacowanego w I trymestrze ciąży. *W opinii recenzenta tu właśnie pokazanie ew. noworodków z FGR mogłoby bardziej zróżnicować rolę badanych markerów biochemicznych (PlGF, PAPP-A i sFlt-1).*

Ciekawa jest obserwacja z tab. 11, pokazująca że spośród klinicznych parametrów, najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia PE jest średni PI w t. macicznej, mierzony w pierwszym trymestrze, PE w wywiadzie oraz nadciśnienie przewlekłe.

W tabeli 14 oraz 15 autorka analizuje ryzyko wystąpienia PE w okres okołoporodowy, w zależności od badanych parametrów. *Okres okołoporodowy, to każdy okres kiedy wystąpił poród niezależnie od tygodnia ciąży; Należałoby więc uściślić o jakim okresie okołoporodowym autorka myśli, tym bardziej, że w tab. 15, 50% (8) ciężarnych z PE urodziło przedwcześnie.*

W tab. 17 autorka analizuje korelacje PE z wartością stosunku sFlt/PIGF ≥ 38 . *Nie znalazłam w metodyce rozprawy, ani we wstępie żadnej wzmianki, że taka wielkość tego parametru jest patognomiczna dla wystąpienia PE i stąd doktorantka powinna to wyjaśnić, tym bardziej, że w tab. 19, nie wykazano znamienności w krzywej ROC dla tego współczynnika.*

Dyskusja jest prawidłowo napisana, analizuje uzyskane wyniki w sposób merytoryczny. Autorka po krótko przypomną mechanizm i konsekwencje preeklampsji dla matki i płodu. Podaje dane epidemiologiczne, częstości występowania PE i umieralności w wyniku tego schorzenia na świecie. Niestety zarówno w tym miejscu, jak i w kilku innych gdzie odnosi się do danych literaturowych, brak jest podanych pozycji piśmiennictwa.

W dyskusji autorka odniosła się zaskakującego wyniku niższej wartości sFlt-1 z wyższym ryzykiem wystąpienia PE, komentując, że ten wynik może mieć związek z brakiem przydatności sFlt-1 do szacowania ryzyka w pierwszym trymestrze ciąży.

Autorka w swojej rozprawie wykazała, że wiek matki, cukrzyca, wskaźnik masy ciała oraz średnie ciśnienie tętnicze stanowią istotne kliniczne czynniki rozwoju stanu przedrzucawkowego, co jest zgodne z licznymi badaniami epidemiologicznymi, które wykazały podobne zależności, wynikającymi z nasilającej się z wiekiem i z masą ciała dysfunkcją śródbłona, wzrostem oporności naczyniowej oraz większym prawdopodobieństwem chorób współistniejących, takich jak przewlekłe nadciśnienie tętnicze, czy cukrzyca. Dane epidemiologiczne dowodzą, że MAP jest jednym z najczulszych parametrów hemodynamicznych w ocenie ryzyka PE już w I trymestrze ciąży. Już subklinicznie podwyższone wartości MAP mogą świadczyć o podwyższonej wartości obwodowej i zaburzeniach regulacji naczyniowej, poprzedzających manifestację kliniczną choroby.

Doktorantka postawiła 5 uzasadnionych wniosków, logicznie wynikających z wyników badania, odpowiadających na cel rozprawy,

Podsumowując recenzję chciałabym podkreślić, że oceniana rozprawa stanowi ciekawą obserwację kliniczną dokumentującą, że zarówno markery biochemiczne, jak i kliniczne muszą być brane pod uwagę w prowadzeniu ciężarnych, z tzw. czynnikami ryzyka rozwoju preeklampsji, wnoszącą istotny wkład do wiedzy na temat preeklampsji. Ważnym jej elementem jest potwierdzenie ważności parametrów klinicznych obok nowych biochemicznych.

Brakuje mi w tej rozprawie pokazania przez Autorkę tzw. słabych, jak i mocnych punktów przeprowadzonych badań. Do mocnych punktów zaliczyłabym fakt, że jest to badanie obserwacyjne, natomiast do słabych, że nie było to badanie randomizowane, jak również, że nie przeprowadziła autorka kalkulacji wielkości próby dla planowanego badania.

Warto by kontynuować te badania i przeanalizować udział określonych markerów w predykcji wczesnej i późnej preeklampsji.

Mimo kilku uwag zawartych w mojej ocenie rozprawy, do których zobowiązany jest recenzent, mam nadzieję będących dla doktorantki wsparciem przed ewentualną prezentacją wyników w formie publikacji, oceniam całą rozprawę pozytywnie.

Lekarz Magdalena Karpów- Greiner przeprowadziła wnikliwą analizę zebranego materiału klinicznego, bardzo dokładnie opisanego. Przeanalizowała bardzo wielokierunkowo zebrane dane kliniczne pod kątem rozwoju preeklampsji w zależności od obecności stwierdzanych czynników ryzyka.

W związku z powyższym pozwalam sobie złożyć wniosek do Pani dr hab. Iwony Sadowskiej-Krawczyńskiej, prof. UMK, Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych CM UMK o dalsze procedowanie przewodu doktorskiego lekarz Magdaleny Karpów- Greiner.



Elektronicznie
podpisany przez Ewa
Kamila Wender -
Ożegowska; Prof. dr hab.
Data: 2025.04.21
18:36:35 +02'00'

Poznań, 22.04. 2025

prof. dr hab. Ewa Wender- Ożegowska

