

Białystok, dnia 7.03. 2020r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Joanny Żółkowskiej

zatułowanej: *Ocena tolerancji fenyloalaniny u ciężarnych stosujących dietę niskofenyloalaninową od okresu okołokoncepcyjnego.*

Odkryta w XX wieku przez A. Follinga fenylketonuria (PKU), uznawana za wzór medycyny predykcyjnej, jest pierwszą wrodzoną wadą metabolizmu, w której zastosowano skuteczne leczenie dietetyczne zapobiegające trwałym uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego.

W krajach prowadzących populacyjny skrining noworodkowy wykrywania PKU, terapia dietetyczna prowadzona od okresu noworodkowego umożliwia chorym na PKU pełny rozwój intelektualny i społeczny. Jednak pomimo tak wysokiej skuteczności terapii oraz wieloletniego udoskonalania preparatów dietetycznych przestrzeganie zasad terapii dietetycznej jest wciąż trudnym wyzwaniem zarówno dla rodziców, pacjentów jak również profesjonalistów zajmujących się tym tematem.

Ponad 50 lat temu w Polsce spełniono warunki konieczne do skutecznej terapii PKU, ale nadal identyfikowane są czynniki, które wpływają na poprawę efektywności terapii oraz określone są kierunki, które mogą kształtować przyszłe strategie postępowania, ponieważ osiągnięcie optymalnej terapii PKU wykracza poza biochemiczną naturę tej choroby.

Pomimo licznych danych literaturowych – ponad 8 tys. publikacji na temat PKU dostępnych w PubMed do marca 2020 roku oraz ponad 500 publikacji dotyczących matczynej fenylketonurii rozprawa doktorska mgr Joanny Żółkowskiej podnosi bardzo ważny, praktyczny i wciąż aktualny problem dotyczący oceny tolerancji fenyloalaniny u ciężarnych stosujących dietę niskofenyloalaninową.

Zagadnienie te wpisuje się w trwającą dyskusję dotyczącą potrzeby wielospecjalistycznej opieki nad kobietą chorą na PKU w ciąży ze zwróceniem szczególnej uwagi na proces leczenia żywieniowego w tej grupie pacjentek. Przestrzeganie zasad leczenia dietetycznego w PKU jest szczególnym wyzwaniem dla kobiet w okresie prokreacji nie tylko ze względu na zmieniającą się indywidualnie tolerancję fenyloalaniny, ale również możliwość wystąpienia u potomstwa zespołu fenylketonurii matczynej.

Wybór przez Doktorantkę tego kierunku badań, uzasadniony literaturą przedmiotu, podnosi jeden z najistotniejszych problemów w opiece na kobietę chorą na PKU : ocenę indywidualnej tolerancji fenyloalaniny w zależności od wyjściowych stężeń tego aminokwasu we krwi w okresie prekonceptyjnym, genotypu, wieku ciąży, w ciążach bliźniaczych i pojedynczych oraz w kolejnych ciążach .

Temat rozprawy jest praktyczny, a tytuł przedstawionej mi do recenzji pracy odpowiada pod względem merytorycznym jej treści.

Rozprawa doktorska pani Joanny Żółkowskiej została skonstruowana na podstawie pięciu publikacji. Rozprawę stanowi starannie przygotowany , estetyczny manuskrypt zawierający łącznie 79 stron, podzielony na 8 rozdziałów, czytelnie ponumerowanych obejmujących: wstęp, tytuły publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej, cel pracy, metodologię badań, wyniki i wnioski, a także streszczenie w języku polskim i angielskim. Autorka dołączyła do pracy pięć publikacji, które stanowią podstawę rozprawy doktorskiej, analizę bibliometryczną opublikowanych prac oraz oświadczenia współautorów publikacji, które stanowią jej rozprawę doktorską.

We *Wstępie* pracy liczącym 3 strony Doktorantka zacytowała 18 pozycji literaturowych przedstawiając definicję zespołu fenyloketonurii matczynej, rys historyczny tego problemu oraz możliwości zapobiegania fenyloketonurii matczynej. Podane informacje są niezbędnych do zrozumienia przedstawianego problemu.

Cykl pięciu publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej stanowi realizację celów pracy tj. ocenę indywidualnej tolerancji fenyloalaniny w zależności od stężeń tego aminokwasu we krwi kobiety chorej na fenyloketonurię w okresie prekonceptyjnym, ocenie indywidualnej tolerancji fenyloalaniny u ciężarnych z tym samym genotypem PAH oraz w zależności od wieku ciąży, indywidualnej tolerancji fenyloalaniny u tych samych pacjentek w kolejnych ciążach i w ciążach bliźniaczych oraz porównanie tolerancji fenyloalaniny w ciążach pojedynczych i bliźniaczych u tych samych pacjentek.

W podrozdziale *Pacjenci i metodyka* znajdujemy informacje, że do badania włączono 22 pacjentki z klasyczną postacią PKU w wieku 19 – 36 lat pozostających pod opieką Poradni Chorób

Metabolicznych Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Autorka podaje, że u ponad połowy pacjentek mutacje w genie PAH występowały w układzie homozygotycznym: R408W/R408W – 9 pacjentek, R158Q/R158Q – 1 pacjentka, IVS10/IVS10 – 2 pacjentki , EX3DEL/EX3DEL – 1 pacjentka.

Poddano analizie 33 ciążę, w tym 3 bliźniacze, które zakończyły się urodzeniem 35 noworodków bez cech zespołu fenyloketonurii matczynej i jednego z małogłowiem.

Oceny przebiegu leczenia dokonano w oparciu o oznaczenia stężeń fenyloalaniny we krwi metodą tandemowej spektrometrii mas co najmniej 1 – 2 razy w tygodniu.

Indywidualna tolerancja fenyloalaniny była oceniana na podstawie dzienniczków żywieniowych i analizy jadłospisów, uznając za poprawne stężenia fenyloalaniny utrzymujące się w przedziale 120 -

360 μ mol/L. Wyniki badań oceniające tolerancję fenyloalaniny u poszczególnych ciężarnych chorych na PKU wykazały m. in. różnice w dobowej podaży tego aminokwasu u pacjentek z takimi samymi mutacjami oraz u tych samych pacjentek w kolejnych ciążach.

W oparciu o przeprowadzone badania Doktorantka wyciągnęła 5 wniosków:

1. Wyrównanie metaboliczne w okresie prekonceptyjnym jest powiązane z większą tolerancją fenyloalaniny w czasie ciąży
2. Tolerancja fenyloalaniny wzrasta w różnym stopniu wraz z wiekiem ciąży
3. Indywidualna tolerancja fenyloalaniny jest różna u pacjentek - homozygot z najcięższą mutacją *PAH R408W*
4. U tych samych pacjentek indywidualna tolerancja fenyloalaniny była mniejsza w ciążach bliźniaczych niż w pojedynczych
5. Indywidualna tolerancja fenyloalaniny może być bardzo zróżnicowana w kolejnych ciążach u tej samej pacjentki

Wyniki badań Doktorantki mogą zostać wykorzystane w praktyce klinicznej w celu poprawy skuteczności leczenia i mogą zwiększyć bezpieczeństwo i jakość życia kobiet ciężarnych chorych na fenyloketonurię i zapobiegać występowaniu fenyloketonurii matczynej u ich potomstwa.

Zasadniczą część pracy doktorskiej pani Joanny Żółkowskiej to załączonych pięć publikacji, w czterech Doktorantka jest pierwszym autorem a w jednej drugim autorem.

Doktorantka zamieściła cykl publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej w następującej kolejności:

- 1.J Żółkowska, KK Hozyasz, M Nowacka „Zapobieganie zespołowi fenyloketonurii matczynej czyli leczenie dietetyczne w okresie prekonceptyjnym i w czasie ciąży”. *Pediatr Med Rodz* 2018;14: 47- 53
- 2.J Żółkowska, KK Hozyasz, M Nowacka „Zmienność tolerancji fenyloalaniny u chorych na PKU w ciąży pojedynczej i bliźniaczej. Doświadczenia z jednego ośrodka leczniczego. Doniesienie wstępne”. *Dev Period Med* 2017;21: 344 - 360
3. KK Hozyasz, J Żółkowska „Diversity of phenylalanine tolerance in pregnant phenylketonuria patients homozygotous for the R408W mutation: The need for improved understanding of phenylalanine homeostasis”. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019;33:491-497
4. J Żółkowska, KK Hozyasz „Low increase in phenylalanine tolerance during pregnancies of PKU woman with high pregnancy BMI and postconceptional initiation of diet: A case report”. *Int J Reprod BioMed* 2019; 17: 763-770
5. J Żółkowska, KK Hozyasz „Dwie ciąży pojedyncze u chorej na fenyloketonurię (R408W/R408W) na diecie niskofenyloalaninowej zakończone urodzeniem zdrowego potomstwa: powtarzalny brak

oczekiwanego znaczącego wzrostu tolerancji fenyloalaniny w trzecim trymestrze ciąży”. Piel Zdr Publ 2019; 9:147-153

Należy podkreślić, iż wśród załączonych publikacji praca pt. „Zapobieganie zespołowi fenyloketonurii matczynej czyli leczenie dietetyczne w okresie prekoncepcyjnym i w czasie ciąży „*Pediatr Med Rodz* 2018;14: 47- 53 prezentuje obowiązujące w Polsce standardy opieki nad ciężarnymi kobietami chorymi na PKU.

Na końcu przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej umieszczone są oświadczenia współautorów publikacji określających indywidualny wpływ każdego w ich powstanie, co nie pozostawia wątpliwości o wystarczającej samodzielności pracy Doktorantki nad swoim projektem.

Z punktu widzenia merytorycznego nie mam istotnych uwag, które wpłynęłyby na jakość recenzji. Jednak chciałbym podkreślić iż :

Na str 8:

w pkt.3. **Omówienie cyklu publikacji**

poza zaprezentowaniem celu badań, wskazane byłoby krótkie omówienie każdej z zamieszczonych prac,

również w pkt 3.3 **Wyniki**

biorąc pod uwagę cele badania wyniki mogłyby być zaprezentowane w szerszym zakresie.

Ponadto zanotowałam kilka uwag redakcyjnych / np. na str. 21 zamieszczone jest piśmiennictwo stanowiące kontynuację str. 36 /, interpunkcyjnych, które jednak nie wpływają na wartość merytoryczną dysertacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że uzyskane przez Doktorantkę rezultaty mają znaczenie dla nauki i praktyki klinicznej. Doktorantka poprawnie formułuje problemy i założenia badawcze. Poza kilkoma uwagami, błędami interpunkcyjnymi czy ogólnie redakcyjnymi, uważam, że rozprawa została przygotowana starannie.

Rozprawę Pani Joanny Żółkowskiej oceniam pozytywnie. Uważam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia wszystkie wymogi i kryteria przewidziane na stopień doktora nauk medycznych. Zwracam się do Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie Pani magister Joanny Żółkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnoszę o **wyróżnienie** rozprawy z powodu wyboru tematu trudnego, ale bardzo istotnego dla wiedzy o leczeniu dietetycznym kobiet ciężarnych chorych na PKU oraz dużych walorów poznawczych ocenianej pracy.

Konflikt interesów: nie identyfikuję żadnych zależności które mogłyby wpłynąć na obiektywność dokonanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku

Bożena Mikołuc