



II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger
20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8; Tel.: 81-7244268; Fax: 81-7244849



Lublin, dn. 27.06.2022 r.

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
lek. med. Marka Pokulniewicza
pt.: „Ocena stanu urodzeniowego dzieci urodzonych drogą elektywnego cięcia
cesarskiego przed i po ukończeniu 39 tygodni ciąży powstałej po zabiegu zapłodnienia
pozaustrojowego”**

Przedłożona mi do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. med. lek. med. Marka Pokulniewicza pt.: „Ocena stanu urodzeniowego dzieci urodzonych drogą elektywnego cięcia cesarskiego przed i po ukończeniu 39 tygodni ciąży powstałej po zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego” dotyczy bardzo istotnego problemu klinicznego, którym jest oszacowanie optymalnego terminu rozwiązania ciąży powstałej wskutek zapłodnienia pozaustrojowego, poprzez cięcie cesarskie oraz ewentualnych negatywnych skutków ubocznych lub zalet wynikających z tego powodu dla dziecka. Temat pracy uważam za bardzo trafny, którego wyniki mogą mieć nie tylko wartość poznawczą, lecz także być użyteczne w codziennej praktyce klinicznej, albowiem stan urodzeniowy noworodka oraz zaburzenia i interwencje na układzie oddechowym mogą zwiększać prawdopodobieństwo występowania astmy oskrzelowej u dzieci.

Dysertację podzielono na typowe dla tego typu opracowań naukowych rozdziały. Na jej czytelność wpływają wykaz skrótów i wzorów oraz spisy tabel, rycin i diagramów. Manuskrypt zawiera 60 najnowszych pozycji piśmiennictwa dotyczących badanego zagadnienia.

Wstęp stanowi obszerne opracowanie poglądowe dotyczące technik wspomaganego rozrodu, powikłań ciąży związanych z wiekiem, ciąży będącej wynikiem zapłodnienia pozaustrojowego, związanych z nim zmian populacyjnych oraz rekomendacji dotyczących zakończenia ciąży powstałej w następstwie ART.

Założenia i ambitny cel pracy zostały sformułowane w sposób jasny i czytelny. Istotą dysertacji była chęć znalezienia ewentualnych przyczyn występowania różnic w wynikach pomiędzy poszczególnymi grupami ciężarnych po zapłodnieniu pozaustrojowym, w porównaniu do populacji ciężarnych z ciążą po zapłodnieniu bez udziału ART. Dodatkowymi

punktami końcowymi badania była weryfikacja założenia o wpływie wieku ciężarnych na wyniki urodzeniowe noworodka i związanych z tym ewentualnych negatywnych skutków lub zalet wynikających z czasu rozwiązania ciąży dla dziecka, wreszcie próba znalezienia odpowiedzi na pytanie dotyczące optymalnego terminu rozwiązania ciąży powstałej wskutek zapłodnienia pozaustrojowego poprzez elektywne cięcie cesarskie, mając na względzie stan urodzeniowy noworodka.

Niezwykle dokładnie zaprojektowane badanie miało charakter retrospektywny. Włączono do niego 512 kobiet wraz z 512 noworodkami, u których ciąża po zabiegu zapłodnienia pozaustrojowego zakończyła się cięciem cesarskim. Precyzyjnie określono kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Do grupy kontrolnej zaliczono ciężarne, których ciąża nie powstała wskutek technik wspomaganego rozrodu. Cięższe te ukończono planowym cięciem cesarskim ze wskazań, które nie wpływały bezpośrednio na stan noworodka. Z uwagi na niekompletność danych zrezygnowano z oceny pH krwi noworodka.

Uczestniczki badania podzielono na 4 grupy:

1 – pacjentki rozwiązane poprzez planowe cięcie cesarskie po ukończeniu 39 tygodnia ciąży powstałej po zapłodnieniu pozaustrojowym – 162 kobiet.

2 – pacjentki rozwiązane poprzez planowe cięcie cesarskie przed ukończeniem 39 tygodnia ciąży powstałej po zapłodnieniu pozaustrojowym – 82 kobiet.

3 - ciężarne rozwiązane w trybie planowym drogą cięcia cesarskiego w ciąży powstałej wskutek spontaniczny, bez udziału technik ART. - 150 kobiet.

4 – ciężarne w ciąży 37 - 41 tygodni ciąży powstałej po zapłodnieniu pozaustrojowym rozwiązane w trybie nagłym drogą cięcia cesarskiego ze wskazań położniczych, w tym brak postępu porodu, zagrażająca zamartwica – 118 kobiet.

Użyte w badaniu narzędzia dobrane zostały prawidłowo. Na szczególne wyróżnienie w mojej ocenie zasługują bardzo trafnie dobrane metody analizy statystycznej oraz niezwykle czytelny sposób prezentacji uzyskanych wyników.

W rozdziale „Wyniki” zaprezentowano rezultaty dysertacji przedstawione pod postacią wykresów i tabel w sposób niezwykle czytelny i estetyczny. Ilość zgromadzonego materiału badawczego przekładająca się na objętość rozdziału jest imponująca i wskazuje na niezwykle pracowitą Doktorantkę w realizacji tak ambitnego projektu badawczego.

Zważywszy na charakter badania analizie poddano bardzo dużą populację 512 pacjentek. Skrupulatnie przeprowadzona analiza demograficzna wykazała, że badane subpopulacje różnią się pod względem wieku, który w grupie 3 okazał się być statystycznie niższy niż w pozostałych grupach. Wspomniana grupa okazała się również wyróżniać w odniesieniu do wieku rodzających - miała najmłodsze wiekowo ciężarne z medianą 29 lat. Poszczególne podgrupy różniły się również pod względem wieku ciążowego, co wynikało z

założenia podziału grup. Precyzyjnie przeprowadzona analiza ilości ciąż i rodności wykazała, że we wszystkich podgrupach przeważająca większość ciężarnych była w pierwszej ciąży, z czego najmniej w grupie 3 – 62%. Najwięcej nieródek występowało w grupie 1, a najmniej w grupie 3.

Doktorant poddał analizie również dane ilościowe noworodków – długość hospitalizacji, długość i masę urodzeniową oraz percentyl wagi, współczynnik masy ciała noworodka – ponderal index, a także tydzień ciąży w momencie urodzenia. Wykazał, że długość hospitalizacji grupy 3 była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu z grupą 1 i 2. Pomimo braku statystycznie istotnych różnic w masie oraz percentylu masy noworodka pomiędzy grupami, to zaznaczona była wyraźnie tendencja wskazująca na najmniejszą masę noworodka w grupie 3.

Niezmierne zasadnym w kontekście uzyskania odpowiedzi na postawione hipotezy badania była ocena punktacji Apgar oraz interwencji na układzie oddechowym pomiędzy badanymi grupami. W 1 minucie oceny noworodka odnotowano wynik na granicy istotności statystycznej. Największa ilość obniżonej punktacji Apgar wystąpiła w grupie 4, natomiast nie odnotowano obniżonych wartości w grupie 2. W 3 minucie obserwacji nie stwierdzono istotności statystycznej. Wystąpił jedynie pojedynczy przypadek obniżenia punktacji w grupie 2. W 5 oraz 10 minucie oceny noworodka występowały już tylko pojedyncze przypadki w grupie 4, które nie spowodowały różnic statystycznych pomiędzy grupami. U ciężarnych ≥ 35 r.ż. nie wykazano statystycznie istotnych różnic w punktacji Apgar w 1 minucie życia noworodka. Nie wykazano przypadków obniżonej punktacji Apgar w grupie 2 i 3.

Bardzo ciekawą w mojej ocenie jest analiza częstości obserwowanych powikłań oddechowych u noworodków. Najwięcej powikłań zaobserwowano w grupie 4, po nagłych cięciach cesarskich, w przypadku których istniała konieczność wdrożenia zarówno łagodnych jak i poważnych interwencji na układzie oddechowym. Łączna ilość interwencji na układzie oddechowym wynosiła w grupie: 1 – 6,87%, a w grupie 2 – 4,87%. W grupie 3, którą stanowiły ciężarne w ciążach nie powstałych w wyniku zastosowania ART, nie stwierdzono żadnych poważnych interwencji na układzie oddechowym noworodka.

Doktorant chcąc wyodrębnić możliwe przyczyny lepszych wyników noworodków grupy 2 względem 1, zwrócił uwagę na zauważalnie wyższą średnią wieku ciężarnej w grupie 1, względem reszty grup, co mogłoby być potencjalną przyczyną. Dlatego też wykonał ocenę badanych grup z uwzględnieniem ciężarnych ≥ 35 roku życia. Wykazał, że ciężarne te stanowiły 216 z 512 pacjentek, co daje 42,2 % całej grupy. Grupa 2 okazała się być starsza od grupy 1. Nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do masy ciała, wzrostu czy BMI ciężarnej. Grupa 1 natomiast charakteryzowała się bardziej dojrzałymi ciążami w momencie rozwiązania w porównaniu z grupą 2 czy 4. Analiza rodności w grupie

pacjentek ≥ 35 roku życia wykazała, że dla większości pacjentek w grupie 1, 2 oraz 4 był to pierwszy poród, natomiast w grupie 3 przeważał drugi poród. Wykazano natomiast brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie współczynnika masy noworodka (Ponderal Mass Index). Porównując grupy względem wystąpienia zaburzeń oddechowych po uwzględnieniu parametru wiekowego ≥ 35 r.ż. nie zanotowano statystycznych różnic. Zanotowano jednak podobny schemat jak w grupie ogólnej tj. większą ilość powikłań w grupie 1 względem grupy 2.

Przeprowadzona przez Doktoranta analiza wykazała, że noworodki z grupy 4 wykazywały najmniejszą masę urodzeniową. Długość noworodka z grupy 4 okazała się być istotnie mniejsza od grupy 1, natomiast długość hospitalizacji była najdłuższa w grupie 4.

W rozdziale „Dyskusja” Autor dysertacji konfrontuje wyniki własne z rezultatami uzyskanymi przez innych autorów. Rozdział ten oceniam bardzo wysoko albowiem znamionuje on zdolność Doktoranta do wnikliwej analizy literatury przedmiotu odnoszącej się do zagadnień klinicznych oraz umiejętność obiektywnej oceny rezultatów badań własnych, a także wskazania ich ograniczeń. Szczególnie ten ostatni element niezwykle rzadko występuje w pracach naukowych na stopień doktora nauk medycznych. Dowodzi to umiejętności Doktoranta do syntezy uzyskanych wyników oraz krytycznego do nich podejścia przy jednoczesnym wyakcentowaniu ich przydatności klinicznej.

Dysertację wieńczą wnioski uprawnione wynikami badania i posiadające istotne znaczenie poznawcze oraz praktyczne.

Przeprowadzone badanie jest pierwszym retrospektywnym badaniem porównującym czas rozwiązania ciąży po zapłodnieniu pozaustrojowym. Niewątpliwą jego zaletą jest fakt, że opiera się ono na dokumentacji medycznej jednego ośrodka, co ze względu na jednolity sposób jej prowadzenia umożliwiło precyzyjną analizę danych. Bardzo istotnym jest także jednolitość badanej grupy.

Wykazanie mniejszej masy urodzeniowej noworodków oraz dłuższej hospitalizacji w grupie 4 po zapłodnieniu z użyciem ART, może sugerować na patologiczny przebieg ciąży i porodu, co naturalnie zwiększa prawdopodobieństwo wykonania cięcia cesarskiego ze wskazań nagłych. Nie wykazano jednak ewidentnej przyczyny takiej sytuacji, co sugerować może, że wpływ wieku matki może być mniej istotny niż wpływ zapłodnienia pozaustrojowego.

Ze względu na fakt, że w następstwie cięcia cesarskiego może dojść do powstania isthmocele, które może prowadzić do nieoptymalnej implantacji, podczas przygotowywania pracy do druku ciekawym byłoby przedstawianie w dyskusji danych literaturowych dotyczących tego zagadnienia.

Jako, że American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) nie opracowało dotychczas rekomendacji dotyczących sposobu rozwiązania ciąży będącej następstwem ART oraz dane wskazujące na zwiększone ryzyko elektywnego cięcia cesarskiego, które nie jest uzasadnione zaawansowanym wiekiem matki lub wyższym odsetkiem zachorowalności w czasie ciąży, podczas przygotowywania pracy do druku zasadnym byłoby omówienie konieczności wprowadzenia poradnictwa dla kobiet ciężarnych w tym zakresie.

Chcąc maksymalnie wykorzystać zgromadzone dane ciekawym wydaje się wyodrębnić z badanej grupy subpopulacji pacjentek z nieprawidłową implantacją łożyska (łożysko przodujące, wrosnięte) albowiem ryzyko ich wystąpienia jest sześciokrotnie wyższe u kobiet, u których ciążę zostały poczęte przy wykorzystaniu ART w porównaniu z ciążami poczętymi naturalnie.

Podczas przygotowywania pracy do publikacji wydaje się być zasadnym również wyodrębnić podgrupy pacjentek zakwalifikowanych do cięcia cesarskiego ze względu na stan przedrzucawkowy jako, że ryzyko jego wystąpienia jest zwiększone u pacjentek > 50 rż, z PCOS czy poddanych procedurom ART.

Zawarte w tej recenzji uwagi nie wpływają na wybitnie pozytywną ocenę tej dysertacji, lecz mają jedynie charakter redakcyjny i mogą zostać wykorzystane podczas przygotowywania pracy do publikacji w czasopiśmie o niewątpliwie wysokim potencjale oddziaływania.

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. med. Marka Pokulniewicza spełnia moim zdaniem warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki [Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm. W związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2019; Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.)]. W związku z tym wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka wnioski o dopuszczenie lek. med. Marka Pokulniewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med.
ANDRZEJ WRÓBEL
Specjalista ginekologii i położnictwa
Specjalista ginekologii onkologicznej
Tel. 691-376-307
- 6716815 -