

UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie
ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



Warszawa, 26.11.2023

dr hab. n. med. Przemysław Kosiński
Klinika Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Ul. Żwirki i Wigury 63A
02-091 Warszawa

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Eweliny Kolańskiej-Dams:

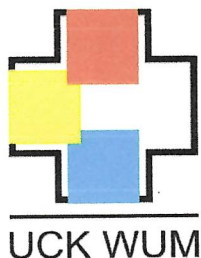
„WYKORZYSTANIE TROMBOELASTOMETRII

DO OCENY UKŁADU HEMOSTAZY

U NOWORODKÓW”

Rozwój ciąży związany jest z wieloma fizjologicznymi zmianami adaptacyjnymi w całym organizmie kobiety, w tym również we krwi. Stanowią one odpowiedź na wzrost i rozwój płodu i łożyska. Najważniejsze zmiany hematologiczne w ciąży to fizjologiczna niedokrwistość z rozcieńczenia, łagodna leukocytoza neutrofilowa, łagodna małopłytkowość, wzrost stężenia czynników krzepnięcia i spadek aktywności fibrynolizy. Są to fizjologiczne zmiany niezbędne dla prawidłowego przebiegu ciąży oraz porodu. Najważniejsze zmiany w układzie hemostazy obejmują pobudzenie krzepnięcia i zmniejszenie aktywności fibrynolizy. Zwiększone wytwarzanie trombiny u ciężarnej jest fizjologiczną adaptacją do zbliżającego się porodu.

Dla każdego perinatologa i położnika celem nadrzędnym opieki nad kobietą w ciąży jest bezpieczne przeprowadzenie jej przez okres całej ciąży oraz porodu. Niestety, według danych Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) każdego dnia z przyczyn związanych z ciążą i porodem, a możliwych do uniknięcia, umiera na świecie ponad 830 kobiet. Ponad połowę z nich stanowią kobiety, które umierają bezpośrednio po porodzie lub w pierwszych dobach połogu, a najczęstszą przyczyną stanowią niezmiennie krwotoki okołoporodowe.



**UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO**

Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII

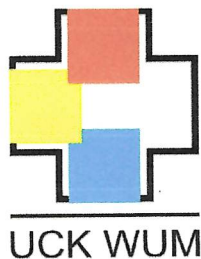


Problem krwotoków dotyczy także noworodków. Najczęstszym umiejscowieniem krwawień u noworodków są śródczaszkowe krwawienia do komór bocznych mózgu. Są to krwawienia do substancji macierzystej, która w trakcie rozwoju mózgu dziecka znajduje się pod dolnym sklepieniem komór bocznych. Jeśli wynaczynienie jest obfite, przerywa ciągłość ściany komór bocznych i krew przedostaje się do ich wnętrza. Krwawienia dokomorowe najczęściej występują u noworodków urodzonych przedwcześnie, niezwykle rzadko u noworodków urodzonych blisko terminu lub w terminie porodu. Ma to bezpośredni związek z niedojrzałością układu krzepnięcia w dzieci urodzonych przedwcześnie. Ogromny postęp w opiece perinatalnej oraz neonatologicznej na świecie spowodował, że w krajach rozwiniętych takich poważanych powikłań jest rzeczywiście coraz mniej. Niemniej jednak, wciąż jest bardzo wiele do zrobienia w tym zakresie, a wielu powikłaniom krwotocznym u kobiet rodzących i ich dzieci można uniknąć dzięki diagnostyce układu krzepnięcia.

To właśnie ocena hemostazy noworodków jest podstawą rozprawy doktorskiej lek. Eweliny Kolańskiej-Dams. Wobec aktualnej i istotnej z klinicznego punktu widzenia tematyki, badania przeprowadzone przez Doktorantkę ciekawie wpisują się w dotychczasowe opracowania w tej dziedzinie oraz posiadają ciekawą wartość poznawczą.

Lek. Ewelina Kolańska-Dams jasno wyodrębniła cel swojej Dysertacji i określiła go jako zbadanie procesu hemostazy we krwi obwodowej noworodków urodzonych pomiędzy 28. a 41. tygodniem ciąży z zastosowaniem tromboelastometrii. Cele szczegółowe obejmowały identyfikację czynników wpływających na przebieg hemostazy u noworodków w zależności od:

1. wybranych cech antropometrycznych, takich jak: wiek ciąży, płeć, masa urodzeniowa
2. wybranych parametrów klinicznych, takich jak: droga porodu, punktacja w skali Apgar, występowanie chorób u matki (cukrzyca ciężarnych, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze)
3. określenie wpływu stężenia hsCRP oraz parametrów płytkowych, takich jak liczba płytek krwi i MPV, na badane parametry tromboelastometryczne.



**UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO**
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



Rozprawa doktorska lek Eweliny Kolańskiej-Dams ma układ typowy dla tego rodzaju opracowań. Składa się ze 152 stron tekstu, 95 tabel i 28 rycin. Rozprawa napisana jest jasno, a pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń.

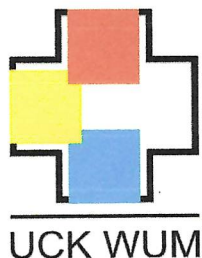
We „Wstępie” Autorka przedstawia w sposób zrozumiały i szczegółowy zagadnienia związane z układem krzepnięcia krwi i fibrynolizy, budowy oraz funkcji płytek krwi, zmian hemostazy w przebiegu ciąży oraz odrębności hemostazy u noworodków. Dużą część „Wstępu” lek. Ewelina Kolańska-Dams poświęciła także diagnostyce laboratoryjnej zaburzeń hemostazy, ze szczególną charakterystyką tromboelastometrii. Dokładne omówienie tych elementów pozwala na zrozumienie podstaw hemostazy oraz diagnostyki laboratoryjnej w tym zakresie oraz stanowi doskonały wstęp teoretyczny dla dalszych rozważań i analiz.

Kolejny rozdział to „Cel pracy”, w którym Doktorantka postawiła sobie wyżej wymienione cele, których wymowa jest jasna i konkretna, a konstrukcja prawidłowa. W dalszych częściach pracy doktorskiej lek. Ewelina Kolańska-Dams przedstawia uzyskane przez siebie dane.

Materiał pracy obejmuje grupę 60 noworodków (25 chłopców i 35 dziewczynek). Na przeprowadzenie badań Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, której kopia została załączona do Dysertacji. Rodzice noworodków włączonych do badania zostali poinformowani o celu badania oraz wyrazili świadomą, pisemną zgodę. Badanie zostało przeprowadzone w okresie 07.2020 – 10.2021 we współpracy z Katedrą i Kliniką Neonatologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

W kolejnych częściach pracy Doktorantka opisała zasadę metody badania tromboelastograficznego oraz szczegółowo metodykę badań w zakresie testów EXTEM, INTEM, FIBTEM. Kryteria włączenia do badania, jak i wyłączenia, zostały prawidłowo określone. Prawidłowo przedstawiono także metody statystyczne, które zostały użyte w trakcie prowadzenia analizy uzyskanych wyników.

W rozdziale pt. „Wyniki” Doktorantka analizowała szereg parametrów dotyczących noworodków oraz chorób współistniejących u matek. Oceniała także wpływ wybranych cech antropometrycznych i klinicznych na badane parametry.



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII

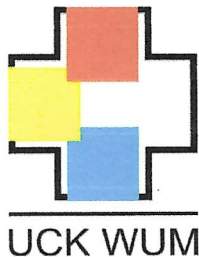


Analizowane parametry zostały opisane i zilustrowane graficznie, dzięki czemu udało się Doktorantce w sposób przejrzysty uporządkować uzyskane wyniki. Warto podkreślić, że zarówno opisowa, jak i graficzna forma przedstawienia wyników nie budzą wątpliwości recenzenta i w pełni korespondują z postawionymi uprzednio celami pracy. Pragnę w tym miejscu podkreślić dużą staranność w przygotowaniu tabel i rycin, dzięki którym analiza tak wielu danych uzyskanych w wyniku przeprowadzonych badań jest znacznie bardziej czytelna i przejrzysta.

W rozdziale pt. „Dyskusja” Autorka komentuje oraz analitycznie i krytycznie odnosi się do uzyskanych przez siebie wyników, a zwłaszcza wykazanie u badanych noworodków istotnego wpływu drogi porodu oraz liczby płytek krwi na przebieg hemostazy analizowanej w oparciu o system ROTEM.

Lekarz Ewelina Kolańska-Dams sformułowała sześć wniosków końcowych wynikających z przeprowadzonych przez siebie analiz:

1. Wiek ciążowy nie wpływał istotnie na kinetykę tworzenia się skrzepu oraz jego spójność, natomiast u noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży zaobserwowano szybszą aktywację układu fibrynolitycznego w porównaniu z noworodkami urodzonymi o czasie.
2. Zaobserwowano wpływ płci żeńskiej na szybszą retrakcję skrzepu i jego upłynnianie, ale tylko w zakresie parametru INTEM, a także wpływ większej masy urodzeniowej na dynamikę tworzenia się skrzepu w zakresie parametru EXTEM. Nie potwierdzono tej obserwacji w odniesieniu do wyliczonej należnej masy urodzeniowej.
3. Wykazano znaczący wpływ drogi porodu na proces tworzenia się, spójność i stabilność skrzepu. Mechanizm aktywacji krzepnięcia zachodził szybciej i efektywniej u noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie w porównaniu z porodem pochwowym.
4. W badaniu tromboelastometrycznym nie obserwowano istotnego wpływu stężenia białka C-reaktywnego na przebieg hemostazy.
5. Analiza regresji jedno- i wieloczynnikowej potwierdziła istotny wpływ na proces aktywacji krzepnięcia i formowania stabilnego skrzepu dwóch kluczowych czynników, drogi porodu oraz liczby płytek krwi.
6. Badania wykazały, że w celu kompleksowej oceny hemostazy należałoby wykonywać równocześnie trzy podstawowe testy EXTEM, INTEM i FIBTEM, ponieważ część mechanizmów ujawnionych w badaniu zależnych jest od drogi aktywacji krzepnięcia.



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie
ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



Sformułowane wnioski są jasne i wynikają z przeprowadzonych przez Doktoranta badań i analiz. Piśmiennictwo, cytowane w ocenianej rozprawie, zostało starannie i właściwie dobrane; jest bardzo bogate, reprezentatywne i obejmuje 158 pozycji.

Moje ogólne wrażenie po przeczytaniu pracy jest bardzo dobre. Na każdym etapie Dysertacji widać ogromną pracę włożoną w powstawanie oraz edycję tekstu. Rozprawa Doktorska lek. Eweliny Kolańskiej-Dams została napisana i przygotowana bardzo rzetelnie i poprawnie z punktu widzenia językowego z uniknięciem błędów interpunkcyjnych i stylistycznych. Sumiennosc, solidność oraz czas poświęcony na ostateczną formę Dysertacji zasługuje na pochwałę i uznanie. Temat pracy jest niezwykle ciekawy, a uzyskane przez Autorkę wyniki na wskroś interesujące i przydatne nie tylko z naukowego, ale potencjalnie także z klinicznego punktu widzenia.

Niemniej jednak, przed ostatecznym ogłoszeniem pracy drukiem chciałbym wskazać kilka szczegółów, które zwróciły uwagę recenzenta. Opisując stan noworodków po porodzie stosujemy skalę opisaną i stworzoną przez lekarkę Virginię Apgar. Dlatego też prezentując wyniki w tej skali należy używać pisowni, jak w przypadku każdego innego nazwiska oraz unikać pisowni wielkimi literami („APGAR”). Niefortunnym określeniem jest także opisane nieprawidłowości genetycznych jako „chromosomalne”, ponieważ prawidłowa forma to „chromosomowe”. Unikać należy także sformułowania: „porody cesarskie”, ponieważ prawidłowa nazwa tej drogi porodu to „cięcie cesarskie”. Poprawić także należy tłumaczenie skrótu AGA na „Appropriate for gestational age”. Pragnę także zwrócić uwagę, że dane takie jak charakterystyka demograficzna grupy (Tabela 13), liczba porodów zakończonych drogą cięcia cesarskiego i drogami natury stanowią wyniki analizy grupy. Dlatego też powyższe dane powinny znaleźć się w części „Wyniki”, a nie w „Materiale i metodyce badań”. Chciałbym jednak dobitnie zaznaczyć, że są to jedynie drobne i konstruktywne uwagi, poczynione przeze mnie z obowiązku wnikliwego recenzenta.

Być może w dalszych projektach badawczych warto przeanalizować także wartości pH krwi z krwi pępowinowej noworodka celem oceny jego dobrostanu. Skala Apgar rzeczywiście jest uznaną i stosowaną od lat metodą, ale niestety wiąże się bardzo dużym wpływem subiektywnej oceny poszczególnych parametrów skali przez lekarza neonatologa. Ciekaw jestem także, czy Doktorantka brała pod uwagę rodzaj znieczulenia do operacji cięcia cesarskiego oraz rodzaj łagodzenia bólu przy



**UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO**
Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

ODDZIAŁ KLINICZNY POŁOŻNICTWA, PERINATOLOGII I
GINEKOLOGII



porodzie drogami natury (znieczulenie zewnątrzoponowe, podtlenek azotu) oraz ich ewentualny wpływ na wyniki badań.

Rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021 poz. 478). Dlatego też, biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej lek. Eweliny Kolańskiej-Dams wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. Eweliny Kolańskiej-Dams do dalszych etapów przewodu doktorskiego.