



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KLINIKA NEONATOLOGII PUM

72-010 Police, ul. Siedlecka 2

Kierownik kliniki: Prof. dr. hab. n. med. Maria Beata Czeszyńska

Tel/fax. 91 425 38 91

adres e- mail beataces@pum.edu.pl

Szczecin, dnia 11. 06. 2018r

OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lekarz medycyny Dominiki Wiśniewskiej-Ulfik

pt. "Ocena stężeń adiponektyny, leptyny i waspiny w surowicy noworodków donoszonych z zakażeniem wewnątrzmacicznym"

Adiponektyna, leptyna i waspina to adipocytokiny wydzielane przez tkankę tłuszczową. Mechanizm ich działania jest wielokierunkowy, obejmuje metabolizm glukozy i lipidów, reakcje immunologiczne, kontrolę ciśnienia tętniczego, procesy zakrzepowe, regulację łaknienia, rozwój płodu i noworodka, a także patogenezę zakażeń. W okresie noworodkowym rozpoznaje się stosunkowo często różne formy zakażeń wczesnych mających swoje źródło w okresie okołoporodowym. Dotychczas opublikowano nieliczne badania dotyczące oceny stężeń leptyny w zakażeniach noworodkowych. Wpływ zakażeń na wartości stężeń adiponektyny i waspiny u noworodków nie jest poznany, zwłaszcza w przypadku zakażenia wewnątrzmacicznego powikłanego niewydolnością oddechową. Przesłanki te skłoniły Autorkę przedstawionej mi do recenzji pracy do przeprowadzenia własnych badań w tym zakresie.

Celem rozprawy doktorskiej była:

- a) Ocena stężeń adiponektyny, leptyny i waspiny w surowicy obwodowej krwi żyłnej u eutroficznych noworodków donoszonych, z uwzględnieniem ich płci, masy ciała, wieku ciążowego, stanu ogólnego po urodzeniu, typu porodu oraz wystąpienia zakażenia wewnątrzmacicznego, a także

- b) Ustalenie zależności między stężeniami badanych hormonów a wielkością wybranych wskaźników antropometrycznych takich jak: urodzeniowa masa ciała, długość ciała, obwód głowy i klatki piersiowej, u zdrowych i chorych noworodków, oraz
- c) Ocena wzajemnych korelacji między badanymi hormonami u chorych i zdrowych noworodków.

Oceniana przeze mnie rozprawa nie ma typowego układu dla tego typu dysertacji a skrócona do 32 stron forma zawierająca wstęp, cel pracy, materiał i metody, podsumowanie wyników, podsumowanie dyskusji, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim oparta jest o analizę danych zawartych w pięciu dołączonych do rozprawy publikacjach opublikowanych w czasopismach recenzowanych, w których Doktorantka jest pierwszym Autorem, a jej udział wynosi odpowiednio: 70%, 60%, 60%, 60% i 65%. Kserokopie opublikowanych prac dołączono do recenzowanej dysertacji. Są to odpowiednio:

nr 1. "Adiponektyna- hormon regulujący rozwój dziecka: aktualny stan wiedzy" - *Pediatr Pol* 2017; 92: 64-69.

nr 2. "Wpływ wczesnych zakażeń na stężenie adiponektyny i leptyny w surowicy noworodków donoszonych" *Pediatr Pol* 2017; 92: 242-251.

nr 3. "Zmiany stężeń waspiny i leptyny w surowicy u noworodków donoszonych z wrodzonym zapaleniem płuc" *Pediatr Pol* 2017; 92: 252-259.

nr 4. "Stężenie waspiny u noworodków donoszonych z ostrą niewydolnością oddechową w przebiegu zakażeń wewnątrzmacicznych" *Postępy Neonatologii* 2016; 1-2(22): 68-71.

nr 5. "Stężenie adiponektyny w surowicy zdrowych eutroficznych noworodków donoszonych urodzonych cięciem cesarskim" *Endokrynologia Pediatria* 2016; 4(57): 43-49.

Dołączono również oświadczenia pozostałych autorów o ich procentowym udziale własnym w publikacjach będących podstawą recenzowanej przeze mnie rozprawy doktorskiej.

Publikacja nr 1 to praca poglądowa, a pozostałe to oryginalne badania kliniczne. W prezentowanych publikacjach nr 2, 3, 4 i 5 analizą objęto w sumie 166 noworodków (95 chłopców, 71 dziewczynek) , w tym 85 z zakażeniem wewnątrzmacicznym i 81 zdrowych (grupa kontrolna) z ciąż fizjologicznych. Wszystkie chore noworodki były leczone w Klinice

Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka w Zabrze w latach 2014- 16, a zdrowe urodziły się w tym samym okresie czasu w Oddziale Położniczo-Noworodkowym w Gliwicach. Wybrane dane kliniczne i antropometryczne analizowanych noworodków z grupy badanej i kontrolnej przedstawiono w tabelach I i II, w podrozdziale "Materiał i Metody"; podano także kryteria włączenia i wykluczenia noworodków z badań. W grupie chorych noworodków rozpoznano: sepię bakteryjną (22), w tym Gram- dodatnią u 16 i Gram- ujemną u 6 noworodków, zapalenie płuc (35), zakażenie układu moczowego (21), ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (1), zapalenie stawu biodrowego (1), ropne zapalenie spojówek, pępka, skóry (5).

Stężenia badanych hormonów: adiponektyny, leptyny i waspiny oznaczono metodą ELISA między 3 a 7 doba życia, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej ŚUM w Katowicach. Wyniki badań poddano opracowaniu statystycznemu z zastosowaniem odpowiednich metod analitycznych.

W podrozdziale "Podsumowanie wyników" zawierającym 4 tabele i 7 rycin wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenie adiponektyny w surowicy u noworodków z sepsą oraz wyższe stężenia leptyny i waspiny u noworodków z zakażeniem wewnątrzmacicznym niż u zdrowych. Zdrowe noworodki płci żeńskiej miały wyższą wartość leptyny i waspiny niż noworodki płci męskiej. Stwierdzono, że mediana stężenia adiponektyny u zdrowych noworodków urodzonych cięciem cesarskim była wyższa niż u urodzonych siłami natury. W grupie badanej nie wykazano istotnej różnicy między wartościami badanych hormonów u noworodków urodzonych w dobrym stanie ogólnym a wartościami tych hormonów u noworodków z niedotlenieniem okołoporodowym oraz w stosunku do wskaźników antropometrycznych i wieku ciążowego. Wykazano ujemną korelację między stężeniem: waspiny a wiekiem ciążowym noworodków z wrodzonym zapaleniem płuc, adiponektyny a obwodem klatki piersiowej oraz leptyny a urodzeniową długością ciała w grupie kontrolnej. Ponadto stwierdzono wzajemną dodatnią korelację między stężeniami adiponektyny i leptyny u noworodków z zakażeniami wewnątrzmacicznym.

W rozdziale "Podsumowanie Dyskusji" Doktorantka podkreśla, że w toku przeprowadzonych badań udowodniono znaczący wpływ zakażeń wewnątrzmacicznych na stężenie badanych adipocytokin w surowicy krwi noworodków donoszonych niezależnie od ich płci, sposobu porodu i współwystępowania niedotlenienia okołoporodowego. Stężenia leptyny i waspiny wzrastały nie tylko w sepsie lecz także w zakażeniach jednoukładowych

takich jak zapalenie płuc. Autorka uważa, że dodatnia korelacja między stężeniami leptyny i adiponektyny wskazuje, że oba te hormony są aktywne w procesach zapalnych biorąc udział w regulacji produkcji cytokin i aktywacji wielu składowych układu immunologicznego. Autorka podaje również, że jej obserwacje odnośnie stężenia leptyny są odmienne od spostrzeżeń niektórych badaczy opisujących problem zakażeń wczesnych, ale zgodne z badaniami eksperymentalnymi, w których wykazano wzrost leptyny po przebytych wstrząsach septycznym.

Na podstawie przeprowadzonej analizy Doktorantka sformułowała pięć wniosków.

1. Zakażenia wewnątrzmaciczne, zwłaszcza sepsa i wrodzone zapalenie płuc u eutroficznym noworodków donoszonych, niezależnie od ich płci, typu porodu oraz niedotlenienia okołoporodowego sprzyjają zwiększeniu stężenia adiponektyny, leptyny i waspiny w surowicy krwi żyłnej.
2. Zdrowe noworodki donoszone płci żeńskiej mają znacząco wyższe stężenia leptyny i waspiny niż płci męskiej.
3. Elektywne cięcia cesarskie wykonane u matek zdrowych noworodków donoszonych sprzyja zwiększeniu stężenia adiponektyny w surowicy.
4. Ujemna korelacja między stężeniem leptyny a długością ciała u zdrowych noworodków donoszonych może świadczyć o istotnym udziale tego hormonu w rozwoju dziecka.
5. Brak wzajemnych zależności między stężeniami adiponektyny, leptyny i waspiny a wskaźnikami antropometrycznymi u chorych noworodków, mimo ujemnej korelacji między stężeniami waspiny a wiekiem ciążowym u noworodków z zapaleniem płuc, może dowodzić, że zmiany hormonalne następujące w wyniku zakażenia wewnątrzmacicznego mogą zaburzać procesy wzrastania u eutroficznym noworodków donoszonych.

Piśmiennictwo zawarte w rozprawie doktorskiej to 42 pozycje, polskie i anglojęzyczne, dobrze dobrane do tematu rozprawy.

Podsumowując recenzję uważam, że wartość poznawcza i przydatność dla praktyki klinicznej podjętej tematyki oraz wykazana umiejętność w prowadzeniu dyskusji stanowi podstawę do przedłożenia Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosku o dopuszczenie lek.

med. Dominiki Wiśniewskiej-Uflik do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65. poz.595, z późn. zm.).

prof dr hab n med Maria Beata Czeszyńska

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "M. Czeszyńska", with a long horizontal flourish extending to the right.