

Sosnowiec, dnia 20 czerwca 2018

## **Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk o zdrowiu**

**mgr inż. Iwony Szymali**

**„Zachorowalność dzieci na białaczki i chłoniaki złośliwe**

**w województwie śląskim w aspekcie zanieczyszczeń środowiska”**

*Przedstawiona mi do oceny w maszynopisie praca doktorska zawiera 179 stron wydruku, w tym 60 stron tekstu łącznie z*

*piśmiennictwem oraz bardzo obszerny materiał dokumentacyjny*

*(tabele, wykresy i ryciny), który jest podstawą opracowania rozprawy.*

*Na wstępie Autorka przedstawia zwięźle aczkolwiek wystarczająco dane z piśmiennictwa na temat występowania nowotworów złośliwych u dzieci na świecie, w Europie i w Polsce. Na pierwszym miejscu w Polsce są białaczki ( 25% wszystkich zachorowań ), w tym ostra białaczka limfoblastyczna ALL, następnie choroby złośliwe układu nerwowego, a na trzecim miejscu u dzieci występują chłoniaki (16%), w tym chłoniak Hodgkina. Autorka wymienia kilka udowodnionych*

*czynników ryzyka na zachorowanie, w tym cechy genetyczne, promieniowanie jonizujące, narażenie na benzen, pestycydy, palenie tytoniu przez matkę, uzależnienie na marihuanę, chemiczne zanieczyszczenia powietrza wielopierścieniowymi*

węglowodorowymi aromatycznymi (WWA), dioksynami (najbardziej toksyczna TCDD ) i furanami, kilkunastoma związkami typu polichlorowanych bifenyli ( PCB), metalami ciężkimi jak ołów , kadm. Czynnikiem usposabiającym jest wiek niemowlęcy oraz wczesno-dziecięcy.

Założenia i cel pracy są sformułowane na stronie 32. Autorka zamierza wykryć, które czynniki środowiskowe na Śląsku mają znaczący wpływ na zachorowalność dzieci na białaczkę i chłoniaki , z uwzględnieniem wieku.

Metodyka pracy oparta jest o ocenę statystyczną zebranego przez Autorkę materiału przy zastosowaniu modeli statystycznych korelacji liniowej i wielokrotnej.

Materiałem pracy są dane dotyczące łącznie 53 dzieci chorych na chłoniaki oraz 125 dzieci chorych na białaczkę z okresu lat 1991-2014, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, z wojewódzkiego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z danych GUS, a także dane toksykologiczne powietrza z bazy danych Katedry Zdrowia Środowiskowego w Bytomiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach obejmującej wyniki badań zanieczyszczeń powietrza przez PCB i TCDD/F na Śląsku.

Wyniki wszystkich badań zostały przedstawione w rozprawie w postaci licznych tabel liczbowych, wykresów i rycin map jednostek administracyjnych Śląska z naniesionymi danymi przedstawiającymi współczynniki zachorowalności dzieci na białaczkę i chłoniaka na poszczególnych terenach.

Wyniki zostały opracowane według wieku pacjentów w grupach 0-4 lata, 5-14 lat, 15-19 lat oraz ogółem 0-19 lat. W grupach zaobserwowano wzrost z roku na rok zapadalności albo spadek zapadalności, ale wieloletnie wskaźniki wykazywały powolny umiarkowany wzrost wartości.

Przy analizowaniu danych stwierdzono znaczne różnice pomiędzy rejestrami NFZ a Krajowym Rejestrem Nowotworów , szczególnie odnośnie dzieci najmłodszych 0-5 lat NFZ okazał się dokładniejszym źródłem ( wykazano więcej przypadków ) niż KRN.

*Autorka odnotowała też choroby współistniejące u dzieci w odsetku 6,4 % białaczki, głównie zespołu Downa.*

*W omawianej I części rozprawy zaobserwowano, że w wyniku analizy statystycznej nie udało się ustalić jakiegoś stałego skupienia występowania białaczki lub chłoniaka na określonym terenie administracyjnym ( powiat, miasto), a wskaźniki zachorowalności w poszczególnych latach wahały się nieregularnie od bardzo niskich ( nawet zerowych) do bardzo wysokich, bez wskazania na jakiś „cluster” choroby nowotworowej. Potwierdzono znany fakt wyższej zachorowalności na białaczkę typu ALL u małych dzieci w wieku 0-5 lat oraz na chłoniaka Hodgkina u dzieci szkolnych.*

*W II części rozprawy Autorka zajęła się właściwym zagadnieniem wg. celu rozprawy tj. ustaleniem związku między długotrwałym narażeniem na zanieczyszczenia powietrza a zachorowalnością na białaczki i chłoniaki w populacji dzieci województwa śląskiego.*

*W wyniku przeprowadzonej analizy zależności pomiędzy zanieczyszczeniem powietrza a zachorowalnością na białaczki i chłoniaki w populacji dzieci w województwie śląskim – na podstawie korelacji liniowej wykazano zależność istotną statystycznie pomiędzy frakcją dioksynopodobnych polichlorowanych bifenyli (dl-PCBs) a zachorowalnością dzieci na białaczki w najmłodszej grupie wiekowej (0-4 lata) w miastach województwa śląskiego. W pozostałych grupach wiekowych nie wykazano zależności istotnych statystycznie.*

*Nie znaleziono również istotnych statystycznie zależności dla pozostałych analizowanych zanieczyszczeń powietrza a zachorowalnością dzieci na białaczkę, co przedstawia zbiorcza tabela XI.*

*Na podstawie badania regresji wielokrotnej ( Tabela XII i XIII) wykazano istotny statystycznie wpływ zanieczyszczenia powietrza na zachorowalność na białaczkę i chłoniaka dzieci w wieku 15 – 19 lat w miastach śląskich.*

*Na podstawie obliczenia statystycznego Autorka oceniła, że przy najniższej wartości PCDD/F ( polichlorowane dibenzo(p)dioksyny i*

furany) w powietrzu możnaby obniżyć zachorowalność w długim okresie czasu o 68 – 69 przypadków na 100 tys. dzieci.

Tak więc Autorka stwierdziła, że istotnymi czynnikami ryzyka białaczek u dzieci najmłodszych ( 0-4 lat) są dioksynopodobne polichlorowane bifenyleny, a w grupie najstarszej dzieci w wieku 15-19 lat są dioksyny i furany.

Jest to stwierdzenie oparte o dowody o cechach odkrycia naukowego, uzupełniające dotychczasową wiedzę na temat przewlekłych zatruc środowiskowych możliwych nie tylko drogą pokarmową, ale przez oddychanie zanieczyszczonym powietrzem. Ma to szczególnie aktualne znaczenie dla Śląska i całego kraju.

Metodyka badań jest poprawna, co więcej jest bardzo pracochłonna i prawidłowo użyte metody statystyczne pozwoliły Autorce udowodnić związek między przewlekłym zanieczyszczeniem powietrza oddechowego bifenylenami i furanami a zapadalnością dzieci na białaczki i chłoniaki .Jest oczywistą rzeczą, że zanieczyszczenie chemiczne powietrza jest tylko jednym czynnikiem szkodliwym, ponieważ w środowisku występuje wielość innych takich szkodliwości, a wyróżnienie tych czynników z grupy okazało się możliwe właśnie dzięki pracy Autorki i umiejętnie dobranej metodyce badań.

Materiał badań zebrany na podstawie rejestrów z 16 lat jest reprezentatywny, odpowiednio liczny do analizy statystycznej i wzorowo uszeregowany w tabelę i wykresy oraz mapki administracyjne kraju, województw i powiatów.

Jedyną wątpliwością jest niezgodność liczby zachorowań zarejestrowanych przez KRN a NFOZ - należałoby porównać wg nazwisk pacjentów rzeczywistą liczbę zachorowań stwierdzanych po raz pierwszy z liczbą przyjęć na oddziały.

W rozdziale p.t. „Dyskusja” Autorka przedstawia swoje osiągnięcia w porównaniu do innych prac i opinii innych autorów, których nie ma tak wielu z powodu trudności wykonania miarodajnych badań na dużym materiale w środowisku o oddziaływaniu wieloczynnikowym. To udało się Autorce. Autorka wymienia inne

poza chemią czynniki ryzyka jak wpływ genetyki, okresu wrażliwości („okna wrażliwości”)

w rozwoju prenatalnym i wczesno -dziecięcym, przebycie zakażeń lub chorób zakaźnych ( odra, grypa, koklusz), a nawet szczepień w aspekcie tzw. teorii higienicznej albo sposobu żywienia dziecka. Są to zazwyczaj hipotezy bez udowodnienia związku przyczynowego, obserwacje anegdotyczne. Autorka podkreśla znaczenie własnych badań dla opracowania

i zastosowania metod profilaktycznych , a nawet przykładowo pokazuje możliwość statystycznej prognozy w sytuacji zmniejszenia ryzyka narażenia na zanieczyszczenia powietrza.

Wnioski końcowe są sformułowane w 7 punktach.

Wnioski są słuszne, oparte na stwierdzonych faktach, odpowiadają kryterium EBM.

Wniosek nr 7 ma charakter bardzo prawdopodobnej hipotezy, jednak nie ma podstawy w rozprawie, gdyż nie ma danych z okresu prenatalnego.

Piśmiennictwo zawiera 36 pozycji odpowiednio dobranych tematycznie, cytowanych w tekście rozprawy.

Podsumowanie recenzji

Z pozycji recenzenta nie mam zarzutów merytorycznych co do rozprawy. co więcej podkreślam dużą wartość zgromadzonego materiału, obszerną zawartość rozprawy, wzorowe i pracowite obliczenia statystyczne, rzetelne opracowanie i precyzyjne przedstawienie treści rozprawy, wyciągnięcie istotnych i oryginalnych wniosków.

Rozprawa jest oryginalnym osiągnięciem naukowym o bardzo dużym znaczeniu dla wiedzy o wpływie aktualnego zanieczyszczenia powietrza na zdrowie dzieci oraz wnosi podstawę do dalszych opracowań w zakresie profilaktyki środowiskowej.

*Stwierdzam, że rozprawa odpowiada wymogom przewodu doktorskiego zgodnie z obowiązującą Ustawą o stopniach i tytułach naukowych i*

*stanowi podstawę do dalszych etapów przewodu doktorskiego .*

*Recenzent*



*Prof. dr med. Zbigniew Rudkowski*

*Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego w Sosnowcu*