

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEK. MATEUSZA ZAMŁYŃSKIEGO
pt. „ZASTOSOWANIE INDOMETACYNINY W LECZENIU PŁODÓW Z PRZEPUKLINĄ
OPONOWO-RDZENIOWĄ OPEROWANYCH WEWNATRZMACICZNIE”

Chirurgia wewnątrzmaciczna to jedna z największych zdobyczy współczesnej perinatologii, pozwalająca w wybranych przypadkach na prowadzenie skutecznej terapii, umożliwiającej przeżycie lub zwiększającej szanse prawidłowego rozwoju płodom z niektórymi postaciami ciężkich wad rozwojowych. Do wad tych z całą pewnością zalicza się przepuklina oponowo-rdzeniowa, która – o ile odpowiednio wcześnie nie zostanie wdrożone leczenie prenatalne – prowadzi zazwyczaj do ciężkich i nieodwracalnych powikłań, występujących w postaci porażeń kończyn dolnych oraz mięśnia zwieracza cewki moczowej i/lub odbytu. Jedynym ośrodkiem w Polsce, który aktualnie prowadzi leczenie przedurodzeniowe przepukliny oponowo-rdzeniowej, jest Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, w której zatrudniony jest Doktorant.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma typowy układ i składa się z 63 stron tekstu, wzbogaconego 9 rycinami i 7 tabelami.

Obejmujący 13 stron Wstęp zawiera szczegółowe dane na temat istoty omawianej wady, jak również historycznych i aktualnych możliwości jej leczenia. Dokładnie przeanalizowano w nim również wszelkie dane, dotyczące tokolitycznych właściwości indometacyny, stosowanej podczas operacyjnego leczenia wewnątrzmacicznego przepukliny oponowo-rdzeniowej w celu zapobieżenia/tłumienia czynności skurczowej macicy. Rozdział ten jest w mojej ocenie wyczerpujący i przemyślany, aczkolwiek brakuje mi w nim obiektywnej informacji na temat stosowanej aktualnie w niektórych ośrodkach terapii płodu metody leczenia fetoskopowego omawianej wady oraz odniesienia się do stosownych danych z piśmiennictwa – tutaj lub w Dyskusji.

Cel pracy został określony w sposób jasny i przejrzysty, przy czym został rozbity na trzy składowe, poprzez analizę których Autor postanowił zbadać wpływ zastosowania indometacyny na zachorowalność matek, rozwój wewnątrzmaciczny płodów, dotkniętych wadą oraz końcowy wynik perinatalny, uwzględniający czas rozwiązania ciąży, stan urodzeniowy noworodka oraz masę jego ciała, jak również częstość występowania wybranych powikłań w okresie noworodkowym.

W rozdziale pt. Materiał lek. Zamłyński scharakteryzował grupy pacjentek, w których prowadził swoją analizę. Były to dwie grupy badanie, w których znalazły się odpowiednio ciężarne, u których w procesie leczenia zastosowano, bądź nie, indometacynę oraz trzecia grupa, nazwana przez Autora grupą odniesienia. Zazwyczaj w tego rodzaju opracowaniach stosuje się termin grupa kontrolna, ale z pewnością nie jest to warunkiem bezwzględnym. Podano też precyzyjne kryteria włączenia do badania. Natomiast wśród szczegółowo wymienionych kryteriów wyłączenia moją zdecydowana wątpliwość budzi „niezgodność serologiczna Rh”. Uważam, że ten czynnik nie powinien mieć żadnego znaczenia w aspekcie prowadzonej analizy.

Nie mam zastrzeżeń w stosunku do opisu zastosowanych metod statystycznych, natomiast sugerowałbym ujednolicenie nomenklatury odnośnie nazewnictwa grup – w tym podrozdziale, w odróżnieniu od poprzedniego, zostały one określone jako „eksperymentalna” i „kontrolna”.

Rozdział Wyniki Doktorant rozpoczął od charakterystyki grup – sugerowałbym, aby dane te podać w rozdziale Materiał. Wśród rzeczywiście uzyskanych wyników Autorowi udało się wykazać to, że indometacyna jest lekiem, którego stosowanie w okresie okołoperacyjnym wydaje się być bezpieczne, wykazuje skuteczne działanie tokolityczne, a w szczególności to, że jej zastosowanie wiąże się z wydłużeniem czasu trwania ciąży o około dwa tygodnie, przy jednoczesnym braku istotnego wpływu na występowanie powikłań okresu noworodkowego. W ostatecznej redakcji manuskryptu sugerowałbym zwrócić baczniejszą uwagę na konstrukcję tabel, ponieważ niektóre z nich są słabo czytelne ze względu na dużą liczbę zawartych w nich danych (np. Tabela V).

Niewątpliwie mocną stroną pracy jest Dyskusja, w której Doktorant zwraca między innymi uwagę na to, jak bardzo wprowadzenie do praktyki klinicznej prenatalnej terapii płodów z przepukliną oponowo-rdzeniową zmieniło zarówno możliwości postępowania, jak i długoterminowe rokowanie. W rozdziale tym lek. Zamłyński podnosi również kwestię skuteczności terapeutycznej indometacyny w aspekcie jej tokolitycznego działania. Szkoda jednak, że nie odniósł się tutaj do innego skutecznego leku, stosowanego obecnie podczas procedur wewnątrzmacicznych, jakim jest antagonistą receptora oksycytynowego. Interesującym wątkiem Dyskusji jest natomiast zagadnienie przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego Botalla w następstwie prenatalnego stosowania indometacyny. W swojej obserwacji Doktorant

nie wykazał niekorzystnego wpływu indometacyny na przewod tętniczy, co – podobnie zresztą jak inni autorzy – tłumaczy faktem wczesnej ekspozycji, do której w tych przypadkach dochodzi przed 25 tygodniem ciąży, czyli poniżej progu wrażliwości przewodu tętniczego na działanie indometacyny. Jestem jednak zmuszony zwrócić uwagę na fakt, iż Doktorant w trakcie swoich dywagacji błędnie używa skrótu PDA, oznaczającego „przetrwały przewod tętniczy”, np.: „stosowanie INDO nie wpływa na przewczesne zamknięcie PDA”, „niepodatność przetrwałego PDA”, „wystąpienie przetrwałego PDA”, itp.

Podsumowaniem pracy są Wnioski, które Autor niniejszej dysertacji sformułował w liczbie 4. Są one w mojej opinii wyczerpujące i pozostają w zgodzie z uzyskanymi wynikami, niemniej jednak – według obowiązujących zasad – powinny one odpowiadać bezpośrednio na postawione wcześniej cele pracy. Proponuję również zwiększyć siłę ich oddziaływania poprzez ograniczenie sformułowań typu „wydaje się”.

Piśmiennictwo obejmuje 131 pozycji, z czego – co zasługuje na podkreślenie – około 14% to najnowsze doniesienia literatury światowej, opublikowane w latach 2015-2016. Autor cytuje również szeroko dane z piśmiennictwa polskiego.

W uwagach końcowych pragnę podkreślić wartość merytoryczną pracy oraz doniosłość tematu, jakim jest terapia prenatalna. Doktorant wykazał się umiejętnością zaplanowania badania oraz jego samodzielnego przeprowadzenia, z wykorzystaniem adekwatnych metod analizy statystycznej. Udowodnił również zdolność do konfrontacji uzyskanych przez siebie wyników z rezultatami innych badaczy. Należy również podkreślić wysoką estetykę pracy oraz dbałość o język. Sugeruję jednak, aby w ostatecznej redakcji manuskryptu uprościć tytuł rozprawy – np. „Zastosowanie indometacyny w wewnątrzmacicznym leczeniu płodów z przepukliną opnowodzeniową”. W ocenianej pracy zwraca również uwagę nadużywanie skrótów, co w niektórych momentach znacząco utrudnia jej lekturę, czego ilustracją jest np. jedno ze zdań, zaczerpnięte z Dyskusji: „Nie bez znaczenia w profilaktyce iPTL po IUMR pozostają również działania powodujące obniżenie stężenia PG płynu owodniowego”. Pragnę jednak podkreślić, że poczynione z obowiązku wnikliwego recenzenta uwagi krytyczne nie obniżają rzeczywistej wartości ocenianej dysertacji.

Wobec powyższego stwierdzam, iż oceniana praca 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.) i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lekarza Mateusza Zamłyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a w efekcie nadanie Mu stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Nacuna, 02.07.2014. 