

Dr hab. n. o zdr. Beata Pięta, prof. UM
Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Ul. Jackowskiego 41
Poznań

Poznań, 09.08. 2022r.

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
mgr Anny Sienkiewicz**

**„Stężenie kwasu foliowego w krwi kobiety rodzącej i jego poziomu w krwi żyły
pępowinowej”**

Promotor : prof. dr hab. n. med. Sławomir J. Terlikowski

Istotnym czynnikiem odpowiadającym za utrzymanie dobrego samopoczucia i stanu zdrowia jest prawidłowy sposób odżywiania, który polega na systematycznym dostarczaniu odpowiednio zbilansowanych składników odżywczych. Negatywne skutki mogą pojawić się zarówno w wyniku niedoboru jak i nadmiernej ich podaży. Do składników diety, których najczęściej dostarczamy w niedostatecznej ilości, należą foliany. Organizm ludzki nie potrafi ich wytwarzać dlatego niezbędne jest dostarczanie tego składnika wraz z pożywieniem i suplementami witaminowymi. Kwas foliowy jest najbardziej utlenionym stałym związkem folianów. Jego niedobór w diecie człowieka jest przyczyną zaburzeń wielu istotnych procesów metabolicznych i może prowadzić do upośledzenia wzrostu i rozwoju komórek.

Zapobieganie zaburzeniom układu nerwowego dziecka jest najlepiej poznaną funkcją kwasu foliowego. Z uwagi na to, że mózg i rdzeń kręgowy zostają wykształcone w pierwszym miesiącu ciąży, odpowiednią podaż kwasu foliowego należy zapewnić na minimum trzy miesiące przed planowaną ciążą. Czas poprzedzający ciążę i wczesnej ciąży, przy zbyt małych zasobach nagromadzonych w organizmie może generować zahamowanie proliferacji komórek, co ma wpływ na embrionalne komórki cewy nerwowej, czego skutkiem mogą być liczne wady rozwojowe i inne patologie ciąży. Polska należy do krajów w którym prowadzony jest Program Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej. Celem jest rozpowszechnianie wiedzy na temat wpływu niedoboru kwasu foliowego na powstanie wad cewy nerwowej oraz

kształtowanie właściwych nawyków dotyczących jego przyjmowania przez wszystkie kobiety w wieku rozrodczym.

Niedostateczne wysycenie organizmu kwasem foliowym prowadzi również do powstania anemii megaloblastycznej. Towarzyszy ona często niedokrwistości z niedoboru żelaza, występuje także w stanach zwiększonego zapotrzebowania (np. ciąża), upośledzonego wchłaniania, chorobach układu pokarmowego i przewlekłych stanach chorobowych. Coraz bardziej doceniana jest również rola suplementacji kwasem foliowym wśród osób w zaawansowanym wieku. Zbyt niska podaż folianów przyczynia się do ograniczenia remetylacji homocysteiny do metioniny. Skutkuje to podwyższoną ilością homocysteiny w osoczu krwi, co z kolei może być przyczyną wielokierunkowych powikłań zdrowotnych. Opisano współzależność między niedoborami kwasu foliowego i witaminy B12 a wysokim poziomem homocysteiny i występowaniem chorób neurodegeneracyjnych (m.in. demencji, Parkinsona, Alzheimer). Kwas foliowy uczestnicząc w syntezie i utrzymaniu prawidłowego poziomu neuroprzekaźników wpływa także na funkcje psychomotoryczne, zdolności zapamiętywania i ogólne funkcje umysłowe. W przypadku polimorfizmu c.665C>T należy rozważyć przyjmowanie folianów metylowanych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 137 stron wydruku komputerowego, a jej bibliografia zawiera 186 aktualnych pozycji piśmiennictwa, poprawnie dobranych, dotyczących omawianego zagadnienia. W pracy zamieszczono 28 wykresów i 25 tabel.

Układ pracy można nazwać konwencjonalnym, powszechnie przyjętym w dysertacjach doktorskich z dziedziny medycyny i nauk o zdrowiu. Zawiera bowiem, za spisem treści: wykaz skrótów, wstęp, który jest niezbędny do uzyskania właściwych informacji wprowadzających nas w problematykę podjętego badania, założenia i cel pracy, materiał i metodę, wyniki przedstawionych badań, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel, rycin oraz aneks. Wszystkie części tworzą logicznie powiązaną całość.

W części teoretycznej, liczącej 50 stron, Autorka w sposób niezwykle wyczerpujący wyjaśnia jakie jest znaczenie kwasu foliowego w procesie embriogenezy i dalszego rozwoju płodu. Skupia się na wpływie niedoboru kwasu foliowego na rozwój ośrodkowego układu

nerwowego oraz jego potencjalnego udziału w powstawaniu wad serca i układu krwionośnego. W bardzo interesujący sposób opisuje czynniki wpływające na dostępność folianów oraz strategie opieki zdrowotnej i zdrowia publicznego na zmniejszenie występowania wad cewy nerwowej.

Za cel pracy Autorka przyjęła ocenę wyników badań laboratoryjnych stężenia folianów we krwi pępowinowej oraz surowicy krwi rodzącej i wykazanie zależności pomiędzy stężeniem kwasu foliowego we krwi rodzącej a przenikaniem tych substancji do ustroju płodu. Badania są próbą określenia efektywności suplementacji folianami oraz diagnozą środowiskowych czynników wpływających na obniżenie stężenia kwasu foliowego w ustroju matki.

Doktorantka założyła zrealizowanie celu głównego poprzez osiem szczegółowych celów badawczych. Została postawiona również główna teza badawcza: suplementacja kwasem foliowym w okresie przedkoncepcyjnym oraz w czasie ciąży wpływa na wzrost stężenia tego związku we krwi pępowinowej, a przez to jest determinantem wpływającym na zwiększenie liczby zdrowych noworodków. Postanowiono ją zweryfikować poprzez 6 tez szczegółowych. Zarówno cel główny, teza jak i cele oraz tezy szczegółowe są zrozumiałe i poprawnie sformułowane.

Badania przeprowadzono od września 2011 roku do marca 2021 roku w Klinice Perinatologii i Położnictwa ze Szkołą Rodzenia Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku oraz w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Białymstoku. Łącznie badaniem ankietowym objęto 1296 kobiet. Z tej grupy badaniom poddano 99 próbek krwi rodzących i 99 próbek krwi pępowinowej urodzonych przez nich dzieci. Udział w badaniu był świadomy i dobrowolny. Precyzyjnie określono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentek i noworodków do grupy badanej. Rodzaj porodu nie miał wpływu na wyłączenie pacjentek z badania. Wiek ciążowy był zweryfikowany na podstawie daty ostatniej miesiączki lub badania USG. Dane antropometryczne oraz na temat przebiegu ciąży uzyskano z karty ciąży, wyników laboratoryjnych, dokumentacji medycznej oraz poprzez pomiary bezpośrednie. Krew do badań pobierano podczas I i II okresu porodu, oraz z żyły pępowinowej bezpośrednio po porodzie. Oznaczenie stężenia kwasu foliowego wykonano metodą testu immunochemicznego z użyciem mikrocząsteczek i znacznika chemiluminescencyjnego.

Aby zobiektywizować wyniki badań, doktorantka poddała je analizie statystycznej stosując odpowiednie metody, na właściwym poziomie istotności. Do opisu charakterystyki grupy badawczej użyto statystyk opisowych. Normalność rozkładu poszczególnych ocenianych w pracy parametrów sprawdzono testem Shapiro-Wilka, do porównania zmiennych liczbowych pomiędzy dwiema grupami zastosowano nieparametryczny test U Manna-Whitneja. Za poziom istotności przyjęto $p=0,05$. Dobór metod statystycznych uważam za prawidłowy, odpowiedni do zakresu przeprowadzonych badań, dający dobre podstawy do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków z przeprowadzonych badań.

Wyniki badań zawarte na 38 stronach przedstawione zostały w trzech podrozdziałach, w sposób przejrzysty. Autorka w pierwszej części badań dokonała analizy charakterystyki grupy badawczej, w której między innymi analizowała wiek, wykształcenie, grupę krwi, wywiad położniczy, sposób odżywiania, BMI oraz styl życia w tym stosowanie używek (palenie) i przyjmowaną w przeszłości antykoncepcję. Dokonano również skrupulatnej analizy dotyczącej przyjmowania wśród badanych kobiet kwasu foliowego oraz innych preparatów wielowitaminowych zawierających foliany. Oceniano subiektywną wiedzę kobiet na temat stosowania kwasu foliowego. W kolejnym podrozdziale porównano stężenia kwasu foliowego we krwi matki i we krwi pępowinowej względem czasu rozpoczęcia, zakończenia suplementacji, rodzaju porodu, grupy krwi matki, względem płci dziecka, oraz tygodnia ciąży w którym odbył się poród. Dokonano także analizy korelacji pomiędzy stężeniem kwasu foliowego we krwi matki a stężeniem we krwi pępowinowej. W ostatnim podrozdziale porównano wybrane zmienne wpływające na suplementację kwasem foliowym wśród rodzących w latach 2011/2012 i 2020/2021 w województwie podlaskim.

O dojrzałości badawczej Doktorantki świadczy rozdział, w którym Autorka dyskutuje swoje wyniki z wynikami innych autorów. Rozważania Autorki są wyczerpujące i dobrze wyrażone. Doktorantka wykazała się umiejętnością sprawnego posługiwania się cytowanym piśmiennictwem uwzględniającym także udział obcojęzycznych pozycji medycznych związanych z tematem dysertacji.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wyciągnęła sześć wniosków odpowiadających na postawione cele badawcze:

- Średnia zawartość kwasu foliowego we krwi podlaskich rodzących wynosi 9,24 ±3,85 ng/ml
- Stwierdzono statystycznie istotną korelację pomiędzy stężeniem kwasu foliowego we krwi matki a stężeniem kwasu foliowego we krwi pępowinowej
- Stężenia folianów we krwi pępowinowej zmieniają się znacząco w zależności od wieku ciążowego, stanu odżywienia matki, momentu rozpoczęcia i zakończenia suplementacji kwasem foliowym
- Najlepsze efekty w postaci prawidłowego stężenia folianów we krwi matki i płodu uzyskały kobiety, które rozpoczęły suplementację kwasem foliowym przed ciążą
- Suplementacja kwasem foliowym rozpoczęta w ciąży może skorygować niedobory u matki, ale nie jest wystarczająca i zbyt późna by wpłynąć na wczesny rozwój układu nerwowego płodu
- Niski poziom wykształcenia, świadomości zdrowotnej oraz nieznanymi zasad prawidłowego żywienia są głównymi czynnikami determinującymi stężenie kwasu foliowego w ustroju matki i płodu.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania i wyciągnięte wnioski mają w mojej ocenie bardzo ważny wymiar praktyczny i mogą stanowić kolejny krok w długofalową inwestycję w zdrowie kobiet jak również być pomocne przy tworzeniu rozwiązań w systemie opieki przedkoncepcyjnej. Wieloaspektowość przedstawionych badań, pozwala również na permanentny rozwój badacza.

Reasumując, merytoryczna strona pracy zasługuje na uznanie i nie budzi zastrzeżeń. Praca od strony redakcyjnej przygotowana została poprawnie, układ jest czytelny i logiczny. Drobne błędy literowe, interpunkcyjne i stylistyczne nie wymagają omówienia. Doktorantka dowiodła w swojej pracy o dojrzałości naukowej i badawczej.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja mgr Anny Sienkiewicz spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, dlatego też wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. o zdr Beata Pięta, prof. UM

