



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

Wydział Nauk o Zdrowiu

KATEDRA ROZWOJU POŁOŻNICTWA

20-081 Lublin, ul. Staszica 4/6

tel. +48 81 448-68-40; +48 81 448-68-42; +48 603 234 560

e-mail: spupalus@umlub.pl spupalus@gmail.com



Kierownik p.o.

Dr hab. n. o zdr. GRAŻYNA IWANOWICZ-PALUS, prof. UM

Lublin, dn. 04.08.2022r.

Dr hab. Grażyna Iwanowicz-Palus, prof. UM

Kierownik p.o. Katedry Rozwoju Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych i nauk
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
mgr ANNY SIENKIEWICZ**

**„STĘŻENIE KWASU FOLIOWEGO W KRWI RODZĄCEJ I JEGO POZIOM
W KRWI PĘPOWINOWEJ”**

wykonana pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. Sławomira J. Terlikowskiego

Kolegium Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kobiety planujące ciążę, ciężarne i karmiące są bardziej narażone na zwiększone ryzyko niedoboru kwasu foliowego, z powodu niewystarczającego spożycia folianów w ich diecie, a zasoby organizmu są zbyt małe, aby spełnić wymagania fizjologiczne i metaboliczne ciężarnej i rozwijającego się dziecka. Odpowiednia i zindywidualizowana suplementacja kwasem foliowym, właściwa dawka i czas stosowania zapewniają docelowo prawidłowe stężenie folianów w erytrocytach, w krwi przyszyłych matek. W konsekwencji nie dochodzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej u noworodków i pojawienia się patologii zagrażających matce i dziecku w przebiegu ciąży. Natomiast konsekwencjami nieoptymalnej dostępności kwasu foliowego są nie tylko wady rozwojowe płodu, jego upośledzony wzrost, poród przedwczesny i niedokrwistość matczyna, jak też wiele innych, których komplikacje ujawniają się w ciąży, po porodzie, jak też w późniejszym życiu.

Kwas foliowy cieszy się zainteresowaniem wśród naukowców z różnych dziedzin medycyny, co wynika z jego wielokierunkowego oddziaływania na organizm człowieka.

Wiedza, jaką aktualnie posiadamy o kwasie foliowym i procesie transferu tego składnika z organizmu matki do dziecka nie jest pełna. Istnieje szereg mechanizmów już opisanych w literaturze i jeszcze więcej procesów nowych, które fragmentarycznie ukazują jak złożonym zjawiskiem jest przenoszenie kwasu foliowego przez łożysko. Proces wychwytywania folianów przez łożysko z krążenia matki i ich transport do organizmu płodu ma strategiczne znaczenie dla właściwego zaopatrzenia rozwijającego się płodu w kwas foliowy.

Wielu badawczy oceniało zależności pomiędzy stężeniami kwasu foliowego w krwi matczynej, pępowinowej i noworodkowej w przebiegu ciąży i po porodzie, wykazując, że ilość kwasu foliowego i folianów w krwi jest znacznie podwyższona u płodów i noworodków w stosunku do krwi matek. Jednak, w dostępnym piśmiennictwie naukowym nie odnajdujemy doniesień na temat badań obejmujących ocenę stężenia kwasu foliowego we krwi rodzącej i jego poziomu w krwi żyły pępowinowej, pobranej w trakcie porodu.

W kontekście powyższych danych tematyka badawcza podjęta przez autorkę niniejszej rozprawy doktorskiej wydaje się być uzasadniona.

Charakterystyka i ocena formalna rozprawy doktorskiej

Przedstawiona do oceny praca doktorska ma formę jednostronnego wydruku komputerowego w twardej oprawie zawierającego 137 ponumerowanych stron, w tym zasadniczego tekstu 109 stron. Pozostałą część pracy stanowią streszczenia w języku polskim (s. 110) i w języku angielskim (s. 111), piśmiennictwo (s. 112-126), spis rycin (s. 127-128), spis tabel (s. 129-130), oraz załączniki (s. 131-137), zawierające m.in. narzędzia badawcze z informacją dla pacjentki oraz formularz świadomej zgody pacjentki na udział w badaniu.

W tekście rozprawy zamieszczono 25 tabel i 28 wykresów. Lista piśmiennictwa zawiera 186 opisów bibliograficznych. W części początkowej pracy znajduje się dwustronicowy spis treści, pozwalający szybko odnaleźć potrzebny fragment, a jednocześnie dający ogólną orientację w treści rozprawy oraz wykaz skrótów stosowanych w pracy.

Struktura pracy jest dość typowa dla prac badawczych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Pracę rozpoczyna I.Wstęp, obejmujący krótką prezentację znaczenia kwasu foliowego i wpływ jego niedoborów na rozwój płodu oraz znaczenie profilaktyki wad cewy nerwowej, a w dalszych częściach rozprawy odnajdujemy: II. Założenia i cel pracy; III. Materiał badań oraz IV. Wyniki badań; V Dyskusję; VI. Wnioski; VII. Streszczenie; VIII. Bibliografię; IX. Spis rycin; X. Spis tabel; XI. Aneks.

W numeracji rozdziałów i podrozdziałów zastosowano system mieszany – rzymski i dziesiętny.

Projekt badań uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku (decyzja numer *R-I- 002/241/2011*).

Język pracy odpowiada regułom języka polskiego. Konstrukcje gramatyczne zdań są poprawne i jasne, także w przypadku długich zdań złożonych. Tekst został sformatowany w akapity, z zachowaniem konsekwencji edytorskiej w zakresie wcięć i rozmieszczenia głównych partii treści. Odstępy międzywierszowe są stałe. Błędy stylistyczne, interpunkcyjne i edytorskie są bardzo sporadyczne i zapewne przypadkowe.

Charakterystyka i ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Wstęp pracy napisany w oparciu o przegląd poprawnie dobranych 186 pozycji piśmiennictwa dobrze wprowadza czytelnika w zagadnienia będące przedmiotem badań i uzasadnia jej założenia. W rozdziale tym Autorka przedstawia między innymi: znaczenie kwasu foliowego w procesie embriogenezy i dalszego rozwoju dziecka, wpływ niedoboru kwasu foliowego w organizmie matki na rozwój płodu i przebieg ciąży, czynniki wpływające

na dostępność folianów oraz strategie opieki zdrowotnej i zdrowia publicznego mające wpłynąć na zmniejszenie występowania wad cewy nerwowej.

Należy podkreślić, że opracowanie treści części teoretycznej jest syntetyczne i komunikatywne. Rozważania Autorki są wyczerpujące i dobrze wyrażone, opierają się na właściwie dobranych materiałach źródłowych. Doktorantka wykazała się umiejętnością sprawnego posługiwania się cytowanym piśmiennictwem uwzględniającym znaczący udział obcojęzycznych pozycji medycznych związanych z tematem dysertacji.

Podsumowując, recenzent stwierdza, że Autorka dokonując opisu dotychczasowego stanu wiedzy, uzasadniła potrzebę podjęcia przedstawionej wyżej tematyki badawczej, a praca spełnia wymagane w tym zakresie od rozpraw doktorskich kryteria istotności i poprawności rzeczowej.

Część badawczą rozprawy rozpoczyna prezentacja celu głównego badania, którym była obserwacja zjawiska przenikania folianów z ustroju matki do płodu na podstawie badań stężenia tej substancji w krwi pępowinowej i w krwi rodzącej oraz analiza wpływu suplementacji folianów przez ciężarne na zawartość tych związków w krwi pępowinowej.

Natomiast cele szczegółowe obejmowały:

1. Ocena stężenia kwasu foliowego w krwi rodzących w trakcie porodu.
2. Ocena stężenia kwasu foliowego w krwi pępowinowej pobranej w trakcie porodu.
3. Analiza zależności pomiędzy stężeniem kwasu foliowego w krwi pępowinowej a stężeniem tej substancji w krwi rodzącej.
4. Analiza zależności względem czasu rozpoczęcia przyjmowania kwasu foliowego a jego stężeniem w ustroju matki i dziecka.
5. Obserwacja czynników wpływających na stężenie kwasu foliowego w ustroju matki i płodu.
6. Ocena poziomu wiedzy kobiet rodzących na temat suplementacji kwasem foliowym.
7. Porównanie i analiza wybranych zmiennych wpływających na suplementację kwasem foliowym wśród rodzących w latach 2011/2012 i 2020/2021 w województwie podlaskim.
8. Analiza współczesnego piśmiennictwa z zakresu opieki nad kobietą i jej dzieckiem w czasie przygotowania do ciąży, podczas ciąży i okresie okołoporodowym.

Doktorantka sformułowała również tezy szczegółowe:

1. Niski poziom świadomości zdrowotnej kobiet w wieku rozrodczym w aspekcie opieki przedkoncepcyjnej i prawidłowego żywienia jest głównym czynnikiem determinującym ilość kwasu foliowego w ustroju matki a przez to jest czynnikiem wpływającym na wysoki odsetek patologii płodu i noworodka.
2. Wysoki odsetek kobiet planujących ciążę nie podejmuje żadnych działań zmierzających do wpłynięcia na dobrostan własny i przyszłego potomstwa.
3. Rozwój rynku prywatnych usług zdrowotnych wpływa na zwiększenie odsetka kobiet stosujących suplementację folianami.
4. Włączenie badania poziomu kwasu foliowego w krwi u kobiet planujących ciążę może wpłynąć na lepsze przygotowanie do macierzyństwa.
5. Edukacja zdrowotna w obecnej postaci w Polsce nie jest skutecznym narzędziem wpływającym na zmniejszenie liczby przypadków wad cewy nerwowej w populacji.

6. Należy rozważyć wykorzystanie najnowszych technologii teleinformatycznych do propagowania właściwych postaw zdrowotnych i edukacji zdrowotnej od najmłodszych lat, co mogłoby pozytywnie wpłynąć na rozwój opieki przedkoncepcyjnej w Polsce.

Badania prowadzono 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 im. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku. Badania kliniczne prowadzono po uzyskaniu zgody dyrekcji obu szpitali oraz ordynatorów oddziałów, na których odbywały się badania.

Badaniami ankietowymi objęto 1296 kobiet (rodzące, położnice) z województwa podlaskiego, które urodziły dziecko w latach 2011-2021. Z tej grupy badaniom klinicznym poddano 99 próbek krwi kobiet rodzących i 99 próbek krwi pępowinowej urodzonych przez nich dzieci, przebywających w obu szpitalach, korzystających z opieki okołoporodowej i neonatologicznej.

Kryteria włączenia pacjentek i noworodków do grupy badanej stanowiło:

- urodzenie dziecka: od września 2011 roku do marca 2021 roku,
- urodzenie żywego noworodka,
- ciąża pojedyncza,
- uzyskanie pisemnej, dobrowolnej i świadomej zgody pacjentki na udział w badaniu,
- dobry stan zdrowia, brak chorób przewlekłych, brak patologii ciążyowych,
- uczestnictwo we wszystkich etapach badania,
- kompletność uzyskanych danych z dokumentacji pacjentki i noworodka,
- właściwa procedura pobierania materiału do badań,
- należyta jakość i ilość uzyskanej próbki krwi do wykonania biochemicznych analiz laboratoryjnych.

Kryteria wyłączenia z badań stanowiło:

- brak zgody pacjentki na udział w badaniu,
- porody wielopłodowe,
- nieprawidłowy przebieg ciąży,
- matki obciążone chorobami przewlekłymi, metabolicznymi, układowymi itp.,
- odstępienie pacjentki na każdym etapie badań,
- nieprawidłowa procedura pobrania krwi,
- niewłaściwe przygotowanie próbki do dalszych analiz biochemicznych uniemożliwiające wykonanie badań laboratoryjnych.

Dane na temat przebiegu ciąży oraz dane antropometryczne uzyskano z karty ciąży, wyników laboratoryjnych, dokumentacji medycznej oraz poprzez pomiary bezpośrednie.

Próbki krwi obwodowej rodzących pobrano w trakcie pierwszego i drugiego okresu porodu (krew pobierano z żyły łokciowej, głównie w trakcie wykonywania badań podstawowych). Próbka krwi z ze sznura pępowinowego pobierana była z żyły pępowinowej za zgodą matki, bezpośrednio po porodzie i odpepnieniu noworodka, z zaklemowanego fragmentu pępowiny, tuż przed urodzeniem łożyska.

Krew rodzącej oraz krew ze sznura pępowinowego pobierano za pomocą zamkniętego

systemu aspiracyjno-próżniowego do pobierania krwi SARSTEDT S-MONOYETTE. Oznaczenie stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi matek i w krwi pępowinowej wykonano testem Alinity i Folate Reagent Kit 08P14 marki Abbot. Analizę biochemiczną wykonano w laboratorium Diagnostyka w Białymstoku przy szczególnym zachowaniu wszystkich zasad terminów i procedur transportu materiału biologicznego.

Na potrzeby badań posłużono się również pomiarami antropometrycznymi noworodka, wykonanymi w „zerowej” dobie po porodzie.

Do celów pozyskania informacji utworzony został autorski kwestionariusz ankiety, składający się z 30 pytań zamkniętych, otwartych i półotwartych. Kwestionariusz zawierał pytania dotyczące danych antropometrycznych, takich jak wzrost, masa ciała pacjentki przed ciążą i tuż przed porodem, urodzeniowa masa ciała dziecka oraz długość jego ciała. Pytania o sytuację socjoekonomiczną obejmowały: wiek kobiety w momencie porodu, stan cywilny, wykształcenie, miejsce zamieszkania i aktywność zawodową.

W arkuszu umieszczono również pytania dotyczące przeszłości położniczej, rodności i zdrowia, takie jak: liczba przeżytych ciąż i porodów, przebieg ciąży, długość jej trwania, występowanie chorób przewlekłych, grupa krwi oraz stan zdrowia urodzonego dziecka - ocena noworodka w skali Apgar (*appearance, pulse, grimace, activity, respiration*).

Kwestionariusz poruszał ponadto zagadnienia planowania ciąży, suplementacji diety kwasem foliowym, wiedzy na temat zdrowych zachowań żywieniowych, antykoncepcji, stosowania używek.

Dobór metod badawczych oceniam jako trafny, korespondujący z postawionym celem badań.

Aby zobiektywizować wyniki badań, doktorantka poddała je analizie statystycznej stosując odpowiednie metody, na właściwym poziomie istotności. Dobór metod statystycznych uważam za prawidłowy, odpowiedni do zakresu przeprowadzonych badań.

Do opisanego charakterystyki badanej grupy użyto statystyk opisowych: średniej, mediany, odchylenia standardowego (SD) oraz wartości pierwszego i trzeciego kwartyła (IQR) i zakresu. Normalność rozkładu poszczególnych ocenianych w pracy parametrów sprawdzano testem Shapiro-Wilka. Nieparametryczny test U Manna-Whitneya zastosowano do porównania zmiennych liczbowych pomiędzy dwiema grupami obserwacji. Statystycznie istotne wyniki uzyskane na jego bazie świadczą o występowaniu różnicy w rozkładzie danej zmiennej między tymi grupami. W przypadku, gdy porównywano rozkład zmiennej pomiędzy większą liczbą grup, użyto testu Kruskala-Wallisa. W celu zbadania związku między zmiennymi kategorycznymi wykorzystano test chi-kwadrat lub test Fishera.

W celu zbadania istnienia monotonicznych zależności pomiędzy zmiennymi wykorzystano współczynnik korelacji rang Spearmana,

Za poziom istotności przyjęto $p=0,05$, wskazując jednak również na wyniki statystycznie istotne dla poziomów $p=0,01$ oraz $p=0,001$. Wszystkie obliczenia i wykresy wykonano z wykorzystaniem pakietu statystycznego R w wersji 4.0.2. Analizę statystyczną badań przeprowadzono przy współpracy z firmą Biostat.

Podsumowując stwierdzam, że zarówno zastosowana metodyka badań oraz metody i narzędzia analizy statystycznej spełniają kryteria poprawności warsztatu naukowego i bardzo dobrej praktyki klinicznej. Doktorantka zrealizowała założone cele badawcze.

Wyniki badań zostały przedstawione opisowo na 49 stronach maszynopisu, uzupełnione 25 tabelami oraz 28 wykresami, co ułatwia przekaz i odbiór treści.

W podsumowaniu analizy uzyskanych wyników badań własnych Autorka sformułowała 6 wniosków szczegółowych wynikających z badań.

1. Średnia zawartość kwasu foliowego w krwi podlaskich rodzących wynosi $9,24 \pm 3,85$ ng/ml ($20,93 \pm 8,72$ nmol/l).
2. Stwierdzono statystycznie istotną korelację pomiędzy stężeniem kwasu foliowego w krwi matki a stężeniem kwasu foliowego w krwi pępowinowej ($p < 0,001$).
3. Stężenia folianów w krwi pępowinowej zmieniają się znacząco w zależności od wieku ciążowego, stanu odżywienia matki, momentu rozpoczęcia i zakończenia suplementacji kwasem foliowym.
4. Najlepsze efekty w postaci prawidłowego stężenia folianów w krwi matki i płodu uzyskały kobiety, które rozpoczęły suplementację kwasem foliowym przed ciążą.
5. 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.
6. Niski poziom wykształcenia, świadomości zdrowotnej oraz nieznanostwo zasad prawidłowego żywienia są głównymi czynnikami determinującymi stężenie kwasu foliowego w ustroju matki i płodu.

Na podkreślenie zasługuje oryginalność pracy, ale także jej wartość praktyczna - sędzę, że z jej uniwersalnymi tezami powinni zapoznać się przyszli beneficjenci kolejnych projektów naukowo-badawczych w przedmiotowym zakresie.

O oryginalności rozwiązania danego problemu naukowego stanowi przede wszystkim empiryczna część pracy i podsumowując tę część, pragnę podkreślić, że wyniki zostały opracowane poprawnie i nie budzą zastrzeżeń merytorycznych.

W dalszej części pracy, następuje krytyczna dyskusja wyników własnych na tle badań już opublikowanych, w jakiej części są one zgodne, a w jakiej dostarczają wyników różnych od tych w dostępnych publikacjach i czym można te różnice wytłumaczyć. Im praca więcej wnosi nowych oryginalnych elementów metodycznych tym szerzej należałoby je tutaj omówić, co też uczyniła Doktorantka i potwierdziła tym samym przygotowanie do prowadzenia działalności naukowo-badawczej.

Streszczenia, zarówno polskojęzyczne, jak i w języku angielskim, odpowiadają zawartości rozprawy i pozwalają się szybko zorientować w jej treści.

Lista bibliografii załącznikowej (piśmiennictwa) zawiera 186 opisów bibliograficznych. Autorka zastosowała typowy dla publikacji w czasopismach bio-medycznych sposób sporządzania bibliografii załącznikowej według kolejności cytowania w tekście. Jest to rozwiązanie typowe i zalecane dla artykułów w czasopismach, jednak w publikacjach o charakterze zwartym, a takim jest praca doktorska, celowym i praktycznym wydaje się zachowanie w bibliografii załącznikowej kolejności alfabetycznej. Rozwiązaniem alternatywnym, mogło być uzupełnienie pracy o alfabetyczny indeks nazwisk cytowanych autorów.

Należy jednak podkreślić, że bibliografia jest bardzo obszerna i bardzo starannie dobrana. Zwraca uwagę takt, że literatura pochodzi głównie z ośrodków zagranicznych, ale również polskich, tym samym autorka analizuje dane związane z prowadzonymi przez nią badaniami zarówno o charakterze międzynarodowym, uniwersalnym, jak i lokalnym. Pod względem merytorycznym dobór pozycji piśmiennictwa jest prawidłowy, adekwatny do omawianego tekstu i myśli Autorki.

Podsumowanie i wniosek końcowy recenzenta

Przedstawiona dysertacja doktorska posiada bardzo mocne, jak i nieliczne słabsze strony opracowania. Pozytywne strony pracy to przede wszystkim:

- trafny wybór tematu, uwzględniający ważność problematyki badawczej, w której istnieje niedostatek wiedzy oraz potrzeby praktyczne
- obszar badań wpisujący się w nurt rozwoju dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
- samodzielne rozwiązanie problemu badawczego – co przemawia za przygotowaniem Doktorantki do prowadzenia działalności naukowo-badawczej.

Do słabszych stron pracy należy zaliczyć nieliczne błędy edytorskie i interpunkcyjne, które nie wpływają w ogóle na pozytywną ocenę recenzowanego elementu pracy.

Opierając się na całościowej ocenie - stwierdzam, że Autorka, przedstawionej mi do recenzji dysertacji, wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy naukowej, właściwym doborem materiału, także rzetelnym i sumiennym podejściem do otrzymanych wyników, jak również niezbędnym w pracy naukowej krytycznym i zwięzłym spojrzeniem na otrzymane wyniki. Autorka wykazała się dużą umiejętnością myślenia syntetyczno-analitycznego oraz dojrzałością naukowca w zakresie krytycznego spojrzenia na swoje badania i badania innych.

Podsumowując, należy podkreślić, iż przedstawiona do recenzji praca stanowi przykład bardzo interesującego opracowania naukowego. W swojej pracy Doktorantka udowodniła, iż potrafi dokonać właściwego doboru w szerokim zakresie metod badawczych, pozwalających na prawidłowe rozwiązanie postawionego celu pracy. Wysoko oceniam nie tylko walory naukowe i poznawcze przedstawionej do recenzji dysertacji, ale również wiedzę i umiejętności praktyczne Doktorantki, które w niniejszej pracy zostały ujawnione.

W mojej opinii oceniana praca spełnia wymagane od rozpraw doktorskich kryteria istotności i poprawności rzeczowej.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Anny Sienkiewicz pt.: „*Stężenie kwasu foliowego w krwi rodzącej i jego poziom w krwi pępowinowej*”, spełnia wymogi stawiane rozprawom naukowym na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne określone w *Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora* (Dz.U. 2018 poz. 261) w związku z art. 179 ust. 1 *Ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2018 poz. 1669), stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Doktorantka wykazała się ogólną wiedzą teoretyczną w danej dziedzinie

i dyscyplinie naukowej oraz posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie Doktorantki mgr Anny Sienkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. o zdr. Grażyna Iwanowicz-Palus, prof. UM

Kierownik p.o. Katedry Rozwoju Położnictwa

WNoZ UM w Lublinie

/dokument podpisany elektronicznie/