INSTYTUT „CENTRUM ZDROWIA MATKI POLKI"

KLINIKA PERINATOLOGII, POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII

ul. Rzgowska 281/289

93-338 Łódź

tel. (42) 271 10 61 e-mail: sek12@iczmp.edu.pl

Łódź, 08.02.2021 r.

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Bartosza Rajsa
pt. *Możliwości i ograniczenia badań przesiewowych w późnym pierwszym trymestrze ciąży w kierunku trisomii 13.*

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska stanowi spójny tematycznie cykl dwóch publikacji dotyczących badań przesiewowych wykonywanych w późnym pierwszym trymestrze ciąży w kierunku diagnostyki trisomii 13 chromosomu.

Trisomia 13 chromosomu to trzecia (najczęstsza po trisomii 21 i 18 chromosomu) trisomia autosomalna. Cytogenetyczne podstawy tej anomalii zostały odkryte i opisane przez amerykańskiego naukowca niemieckiego pochodzenia - Klausa Patau, stąd nosi ona nazwę związaną z jego nazwiskiem.

Dane pochodzące ze współczesnego piśmiennictwa wskazują, że wskaźniki wykrywalności dla zespołu Patau są najniższe spośród najczęstszych trisomii i dzieje się tak, co istotne, niezależnie od zastosowanych schematów badań skriningowych.
W swojej dysertacji Doktorant podjął się niełatwego zadania przeprowadzenia analizy istniejących strategii diagnostyki prenatalnej w kierunku trisomii 13 chromosomu.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja liczy 77 stron i obejmuje : wykaz skrótów użytych w tekście, wprowadzenie, wieloparametrowy protokół USG, cele badań, publikacje składające się na dysertację, podsumowanie metodologii badań składających się na dysertację, podsumowanie wyników przeprowadzonych badań, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografię, spis tabel i rycin oraz załączniki zwierające informacje o charakterze udziału i procentowym wkładzie współautorów w publikacje.

Tytuł rozprawy doktorskiej przedstawionej do oceny jest adekwatny i spójny z zagadnieniami podjętymi w cyklu publikacji. W jego skład wchodzą 2 prace oryginalne opublikowane w czasopismach z łącznym współczynnikiem oddziaływania (IF-impact factor) 3,35 oraz 110 punktów Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego MNiSW. Oba czasopisma mają wieloletnią, uznaną pozycję w świecie naukowym. Wysoki sumaryczny Impact Factor wskazuje, że badania zostały właściwie zaplanowane i przeprowadzone przez Autora, reprezentują odpowiedni do wysokich wymagań poziom naukowy, który został pozytywnie oceniony w procesie anonimowych, niezależnych recenzji. Przedstawione w rozprawie doktorskiej publikacje są wieloośrodkowymi opracowaniami zbiorowymi, w których lekarz Bartosz Rajs jest pierwszym autorem. Jego wkład w powstanie każdej prac został oceniony odpowiednio na 65 i 60%, co znalazło potwierdzenie w załączonych do recenzowanej dysertacji oświadczeniach współautorów. Przeprowadzone badania zostały zaplanowane, wykonane i poddane analizie w sposób świadczący o dużej dojrzałości naukowej Doktoranta. Stało się to również niewątpliwie możliwe dzięki doświadczeniu naukowemu i zawodowemu Promotora, dr hab. n. med.

Marcina Wiechecia, łączącego od wielu lat swoją wiedzę z zakresu położnictwa i perinatologii z ultrasonograficzną pasją. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Okręgowej Izby Lekarskiej w Krakowie.

Wprowadzenie jest liczącym 8 stron starannie opracowanym zestawieniem informacji dotyczących trisomii 13 chromosomu, programu badań prenatalnych w Polsce, testu złożonego oraz inwazyjnych procedur diagnostycznych. Jego istotnym uzupełnieniem jest syntetyczne omówienie rozszerzonego, wieloparametrowego protokołu USG uwzględniającego przezierność karkową, częstość rytmu serca płodu oraz ocenę tzw. „drugorzędowych markerów ultrasonograficznych".

Cele dysertacji są opisane dwuetapowo, jako cel główny i cele szczegółowe. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są spójne tematycznie i mają precyzyjnie przemyślane założenia badawcze. Przyjęta metodyka i sposób przedstawienia uzyskanych wyników nie budzi moich zastrzeżeń. W pierwszej publikacji Doktorant dokonał analizy wyników skriningu w oparciu o wieloparametrowe badanie USG wraz ze szczegółową oceną anatomii płodu. Dokonał walidacji jego wydolności w wykrywaniu zespołu Patau. Opisał najbardziej charakterystyczne wzorce i koincydencje markerów ultrasonograficznych związanych z trisomią 13 chromosomu (T13). Izolowany dodatni jeden marker stwierdzono u 17,9% płodów z T13, podczas gdy co najmniej dwa u 57,1%. Wady serca występowały u 41,1% badanych płodów z zespołem Patau (wady stanowiły lewego serca 19,6%). Obecność wad pozasercowych stwierdzono u 53,6% płodów a do najczęstszych należały anomalie ośrodkowego układu nerwowego, jamy brzusznej, kończyn i twarzoczaszki. Opracowano model regresji logistycznej określający iloraz szans dla najczęściej występujących anomalii w T13. Analiza wydolności testu skriningowego opartego wyłącznie na badaniu NT+ w zależności od wieku ciężarnej wykazała, że jest ona niedostateczna u młodszych ciężarnych tj. w wieku 26-30 lat (czułość 61,5%) oraz 31-35 (czułość 75,0%). W drugiej publikacji Doktorant dokonał porównania wydolności wieloparametrowego protokołu USG (NT+) z postępowaniem diagnostycznym opartym o test złożony. Przedstawił wyniki wskazujące, że czułość testu

złożonego jest istotnie wyższa niż protokołu NT+ dla wszystkich analizowanych punktów odcięcia tj. 1/50, 1/100 i 1/300. Do istotnych wniosków należy również obserwacja, że w ramieniu grupy badanej testem złożonym nie wykazano istotnego wpływu wieku ciężarnej na parametry wydolności skriningowej testu.

Piśmiennictwo obejmuje 40 wyodrębnionych pozycji, które zostały ułożone w kolejności ich cytowania a w obu publikacjach stanowiących cykl monotematyczny wykorzystano odpowiednio 37 i 25 pozycji literatury. Doktorant w sposób umiejętny zapoznał się i wykorzystał dostępną literaturę naukową, z której znaczącą większość stanowiły publikacje o zasięgu międzynarodowym.

Podsumowanie wyników przeprowadzonych badań przedstawiono bardzo starannie w postaci opisowej, ilustrując je 2 rycinami oraz jedną tabelą. Na szczególną uwagę zasługuje fakt poddania uzyskanych danych dogłębnej analizie za pomocą złożonych metod statystycznych. Zaprezentowane w dysertacji wnioskowanie świadczy o dobrej orientacji Doktoranta w zasadach adekwatnego doboru zastosowanych metod statystycznych i umiejętności właściwej interpretacji uzyskanych wyników.

Wnioski odpowiadają postawionym w dysertacji celom i są podsumowaniem przeprowadzonych badań. Wskazują na dojrzałość naukową Doktoranta i posiadaną umiejętność syntetycznego przedstawienia efektów przeprowadzonych badań.

Do obowiązków recenzenta należy wskazanie uchybień i istniejących nieścisłości. W moim przekonaniu zastosowane w tytule rozprawy oraz powtarzane kilkakrotnie określenie „trisomia 13" jest zbyt dosłownym i niedoskonałym zapożyczeniem z publikacji anglojęzycznych, bardziej poprawnym wydaje się być sformułowanie „trisomia 13 chromosomu". Nie jest dla mnie również precyzyjnym zastosowane określenia „*testy diagnostyczne w ciąży*" w odniesieniu do biopsji kosmówki (ang. CVS) oraz amniopunkcji genetycznej. Uważam, że sformułowanie „inwazyjne, genetyczne procedury diagnostyczne" jest w tym kontekście bardziej zasadne. Na stronie 29 w streszczeniu dysertacji w języku polskim w części

zatytułowanej „Cele pracy" zostały umieszczone takie sformułowania jak: „..walidowałem jego wydolność w wykrywaniu T13, opisałem najbardziej charakterystyczne wzorce i koincydencje (..), opracowałem model regresji logistycznej określający iloraz szans (..), Są one według mnie bardziej adekwatne do zastosowania w części „Podsumowanie wyników i wnioski". Cele szczegółowe pracy badawczej zostały przez Doktoranta przedstawione w punktach. W mojej opinii dla pełnej przejrzystości dysertacji wnioski wynikające z załączonych publikacji powinny zostać również przedstawione w podobny sposób a wszelkie dodatkowe ich omówienia i komentarze zawarte w odrębnej, krótkiej dyskusji.

Rozprawa doktorska przygotowana przez lekarza Bartosza Rajsa w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, (której Kierownikiem jest prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński) stanowi stanowi spójny tematycznie cykl publikacji podejmujących bardzo istotne zagadnienie we współczesnej perinatologii jakim jest diagnostyka trisomii 13 chromosomu w późnym pierwszym trymestrze ciąży. Dojrzałe ujęcie postawionych zadań naukowych jest potwierdzeniem odpowiedniego przygotowania Doktoranta do ich rozwiązania. Dysertacja ma istotną wartość poznawczą i stanowi podstawę do dalszego kontynuowania badań w tej dziedzinie. Nieliczne wskazane przeze mnie zastrzeżenia, wynikające z roli recenzenta, nie ujmują jej istotnych wartości i znaczenia. Pragnę podkreślić dużą staranność edytorską przygotowanej rozprawy, co w połączeniu z jej wartością naukową pozwoliło mi oddać się jej lekturze z dużą przyjemnością.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r., przepisami wprowadzającymi ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza ogólną wiedzę Kandydata i Jego umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy badawczej.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z wnioskiem o przyjęcie niniejszej rozprawy i dopuszczenie lekarza Bartosza Rajsa do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na wysoką wartość naukową przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników, potwierdzoną wysokim współczynnikiem oddziaływania publikacji zaliczonych do monotematycznego cyklu, zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy.

dr hab. n. med. prof. Instytutu Mariusz Grzesiak
specjalista położnictwa, ginekologii i perinatologii
Kierownik Kliniki Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii
Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi
Kierownik II Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi