

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr Anety Mielnik

zatytułowanej:

„Stężenie kwasu foliowego i homocysteiny w krwi pępowinowej w zależności od wybranych czynników środowiskowych”

Mgr. Aneta Mielnik przedłożyła ocenianą pracę Wysokiej Radzie Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego w Rzeszowie jako rozprawę na stopień doktora nauk o zdrowiu.

Wady cewy nerwowej są wadami znanymi ludzkości już od starożytności ale nadal pozostają w centrum zainteresowań perinatologii i pediatrii.

Częstość występowania wad cewy nerwowej to około 2,8 przypadków na 1000 noworodków. Podawanie matkom kwasu foliowego w okresie przedkoncepcyjnym i we wczesnej ciąży zapobiega wystąpieniu 72% przypadków wad cewy nerwowej.

Kwas foliowy to organiczny związek chemiczny grupy witamin B, którego biologicznie aktywną formą jest kwas lewomefoliowy. W organizmie człowieka jest syntetyzowany przez bakterie jelitowe i jest dostarczany z pokarmem. Zasadniczym źródłem kwasu foliowego w pokarmach są warzywa liściaste, głównie szpinak, ale także sałata, kapusta, brokuły, szparagi, kalafior i brukselka. Kwas foliowy odgrywa ważną rolę w syntezie zasad purynowych i pirymidynowych, uczestniczy w przemianie aminokwasów (histydyny, seryny, glicyny i metioniny), w przemianie fosfolipidów (uczestniczy w biosyntezie choliny) i warunkuje prawidłowość erytropoezy. Podczas ciąży dochodzi do nasilenia erytropoezy, zwiększonej syntezy hemoglobiny i innych białek oraz kwasów nukleinowych co prowadzi do zwiększenia zapotrzebowania na kwas foliowy. U kobiet ciężarnych często występują biochemiczne i hematologiczne objawy niedoboru kwasu foliowego i dotyczy to zarówno matek niedożywionych jak również matek bez oznak niedożywienia, ale nie poddanych suplementacji kwasu foliowego.

Niedobór kwasu foliowego w postaci tetrahydrofolianu prowadzi do podwyższenia poziomu homocysteiny – hiperhomocysteinemii, która dotyczy 30% polskiej populacji. Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym u człowieka w wyniku demetylacji metioniny pochodzącej ze spożywanego białka. Pierwotną (wrodzoną) przyczyną

hiperhomocysteinemii może być mutacja genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej biorącej udział w metylacji homocysteiny do metioniny i jest to tzw. „pułapka kwasu foliowego”.

Hiperhomocysteinemia jest uznawana za ludzki niezależny czynnik ryzyka rozwoju między innymi: zmian miażdżycowych i zakrzepowych, udaru mózgu i zawału serca.

W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej od momentu wprowadzenia programu Folate Fortification Program w 1998 roku polegającego na wzbogacaniu produktów mącznych w kwas foliowy zaobserwowano zmniejszanie się częstości występowania wad cewy nerwowej.

Organizm ludzki nie ma możliwości syntezy kwasu foliowego z innych źródeł i dlatego jest w pełni uzależniony od źródeł dietetycznych albo suplementacji.

Według raportu Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie około 50% kobiet w ciąży nie przestrzega zasad prawidłowego żywienia, a 44% nie zmienia diety podczas ciąży.

Problematyka ta jest nadal dyskutowana w bieżącej literaturze przedmiotu. Uzasadnia to w pełni celowość i aktualność prowadzenie dalszych badań w tym zakresie. Zatem podjęcie przez Doktorantkę badań stężenia kwasu foliowego i homocysteiny w krwi pępowinowej w zależności od wybranych czynników środowiskowych jest trafnym wyborem ważnej i aktualnej tematyki badawczej, zarówno pod względem poznawczym jak również klinicznym.

Sądzę, że trafny wybór tak ważnego i aktualnego tematu badawczego przez Doktorantkę nie jest dziełem przypadku, ale wynikiem Jej współpracy naukowej z Panią Profesor Elżbietą Pac – Kożuchowską – Kierownikiem Kliniki Pediatrii o dużej tradycji w działaniach prowadzących do ograniczenia chorobowości dzieci.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska zawarta na 239 stronach starannego wydruku komputerowego posiada układ klasyczny i obejmuje następujące rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody badań, wyniki badań, dyskusja, wnioski, wykaz skrótów, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel, oraz aneks. Rozprawa posiada bardzo staranną formę edytorską i jest napisana poprawną polszczyzną.

Piśmiennictwo jest bardzo obszerne i obejmuje 421 pozycji bieżącej literatury przedmiotu, ponumerowanych według kolejności cytowania wśród których większość

stanowią 223 artykuły autorów zagranicznych, wszystkie prawidłowo dobrane do tematyki pracy.

We wstępie pracy Autorka dobrze wprowadza czytelnika w problematykę rozprawy. Doktorantka przedstawiła we wstępie okresy rozwoju wewnątrzmacicznego człowieka i wskazała czynniki endogenne (genetyczne i paragenetyczne) oraz egzogenne warunkujące prawidłowość rozwoju wewnątrzmacicznego. Ponadto wskazała istotność trybu i stylu życia matki podczas ciąży. Następnie Doktorantka w dość szczegółowym omówieniu prawidłowego odżywiania matki podczas ciąży wskazała dietetyczne uwarunkowania prawidłowego przebiegu ciąży i zdrowia dziecka. Ponadto przedstawiła znaczenie i zasadność poradnictwa przedkonceptyjnego. W dalszej części wstępu Doktorantka omówiła zapotrzebowanie na witaminy i mikroelementy podczas ciąży przedstawiając jednocześnie uwarunkowania potrzeb i zasad suplementacji. Podkreślenia wymaga fakt, że bardzo szczegółowe i logiczne omówienie przez Doktorantkę roli folianów w organizmie i metabolizmu homocysteiny, oraz czynników warunkujących ich stężenia i omówienie skutków zdrowotnych tych zmian posiada kluczowe znaczenie w dobrym wprowadzeniu czytelnika w tematykę rozprawy doktorskiej.

Wstęp pracy stanowi doskonały wykład w przedmiocie badań co świadczy o dużej ugruntowanej wiedzy Doktorantki i mógłby stanowić dobrą publikację poglądową w tym zakresie.

Dobrze zredagowany wstęp pracy umożliwił Doktorantce prawidłowe i jednoznaczne określenie zarówno założeń jak również celu pracy, którym była ocena stężenia kwasu foliowego i homocysteiny w krwi pępowinowej noworodków po urodzeniu w zależności od wybranych czynników oraz prawidłowe ustalenie celów szczegółowych (pytań badawczych).

Podjęcie przez Doktorantkę próby oceny współzależności pomiędzy stężeniami kwasu foliowego i homocysteiny a modyfikowalnymi czynnikami środowiskowymi, w tym zachowaniami zdrowotnymi kobiet ciężarnych przesądza o szczególnej wartości rozprawy.

Badaniami objęto reprezentatywną grupę 88 noworodków oraz ich matek, które urodziły w Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Samodzielnego Publicznego Zespołu Opieki Zdrowotnej w Sanoku.

Badania przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie (numer KE-0254/66/2014).

Doktorantka precyzyjnie określiła kryteria włączenia do grupy badanej, takie jak: uzyskanie świadomej i dobrowolnej zgody pacjentki na udział w badaniu, dobry stan zdrowia, odbycie porodu siłami natury, uczestnictwo we wszystkich etapach badania, kompletność uzyskanych danych oraz dobra jakość próbek krwi pępowinowej umożliwiające przeprowadzenie badań laboratoryjnych.

Krew pępowinową pobierano bezpośrednio po urodzeniu i odpępnieniu dziecka, przed urodzeniem łożyska. Następnie w surowicy krwi pępowinowej dokonywano oznaczenia: kwasu foliowego – metodą spektrofotometryczną oraz homocysteiny metodą immunoenzymatyczną przy wykorzystaniu odpowiednich komercyjnych zestawów.

Pozostałe dane pozyskano drogą sondażu diagnostycznego przy wykorzystaniu autorskiego kwestionariusza ankiety obejmującego 43 pytania.

Uzyskane wyniki badań Doktorantka poddała prawidłowej analizie statystycznej przyjmując 5% ryzyko błędu wnioskowania.

Metodyka badań jest prawidłowa i nie wzbudza zastrzeżeń.

Uzyskane wyniki badań Doktorantka przedstawiła w sposób logiczny i przejrzysty w starannie wykonanych aż 119 tabelach i 57 rycinach. Dokonanie analizy i przedstawienie bardzo dużej ilości wyników badań, które obejmuje rozprawa doktorska nie było zadaniem łatwym dla Doktorantki. Pragnę podkreślić, że dzięki przedstawianiu uzyskanych wyników badań własnych w kolejności zgodnej z przyjętą kolejnością postawionych celów pracy i prawidłowemu ich omówieniu z zachowaniem odpowiedniego stopnia uszczegółowienia w przekazie informacji Doktorantce udało się uzyskać przejrzystość i logikę prezentacji.

Bardzo dobrą częścią rozprawy jest dyskusja. W dyskusji Doktorantka dokonała szerokiego przeglądu piśmiennictwa i wnikliwie porównała uzyskane wyniki badań własnych z doniesieniami innych Autorów co świadczy o dobrej znajomości i prawidłowym wykorzystaniu literatury przedmiotu. Podkreślenia wymaga fakt, że Doktorantka w wielu kwestiach w dyskusji przedstawiła osobiste stanowisko, co wykazuje Jej umiejętność do twórczej interpretacji uzyskanych wyników badań własnych.

Na podstawie prawidłowej analizy uzyskanych wyników badań Doktorantka sformułowała 8 wniosków. wynikających z przeprowadzonych badań własnych.

1. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że dieta większości kobiet w okresie ciąży zmieniła się zarówno pod względem jakościowym jak i ilościowym. Pomimo modyfikacji sposobu żywienia w okresie prokreacyjnym, nie zawsze zmiany te były zgodne z zasadami racjonalnego żywienia opracowanymi dla kobiet w ciąży.
2. Najczęstsze błędy żywieniowe ciężarnych dotyczyły niskiego spożycia produktów zbożowych, mleka i jego przetworów, ryb oraz dojadania przekąsek pomiędzy głównymi posiłkami w tym często słodczy. Kobiety preferowały pieczywo pszenne, z produktów mięsnych drób i wieprzowinę oraz często piły kawę i mocną herbatę.
3. Kobiety w większości stosowały suplementację diety preparatami wielowitaminowymi, w tym i kwasem foliowym, ale przeważnie rozpoczynały ją zbyt późno, najczęściej dopiero w okresie ciąży, co mogło skutkować niskim wysyceniem organizmu matki i płodu witaminami.
4. Wiedza kobiet na temat prawidłowego sposobu odżywiania się w okresie ciąży pochodziła najczęściej ze źródeł internetowych, z książek i czasopism oraz od lekarza ginekologa/ położnika.
5. Wyższe stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi pępowinowej stwierdzono u noworodków płci żeńskiej, starszych matek, których ciąża trwała krócej, noworodków matek z wykształceniem wyższym, niepracujących, przyjmujących w okresie ciąży preparaty witaminowe oraz niepalących papierosów w okresie ciąży.
6. Stężenie homocysteiny było wyższe w surowicy krwi pępowinowej noworodków matek, które nie przyjmowały suplementów witaminowych, matek młodszych oraz w grupie noworodków matek z wykształceniem podstawowym, zawodowym i niepracujących.
7. Urodzeniowa masa ciała noworodków nie była zależna od stężenia kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy krwi pępowinowej. Istotne zależności stwierdzono pomiędzy urodzeniową masą ciała, a: długością trwania ciąży, kolejnością ciąży oraz paleniem tytoniu przez ciężarne.
8. Racjonalne żywienie oraz prawidłowo zbilansowana dieta w okresie ciąży warunkuje prawidłowy rozwój płodu, przebieg ciąży i stan zdrowia matki, a następnie zdrowia dzieci w kolejnych latach życia. Istnieje zatem konieczność uwzględniania w programach opieki perinatalnej tematyki żywieniowej oraz prowadzenia edukacji matek.

Doktorantka przedstawiła 8 wniosków w dość obszernej formie opisowej, które wynikają z przeprowadzonych badań. Jednakże w 8 wniosku poza obserwacjami wynikającymi

z przeprowadzonych* badań znalazło się stwierdzenie o uwarunkowaniu zdrowia dzieci w kolejnych latach życia przez racjonalne żywienie i prawidłowo zbilansowaną dietę podczas ciąży. Stwierdzenie co prawda jest prawdziwe, ale nie wynika bezpośrednio z przeprowadzonych badań, ponieważ badania własne nie dotyczyły dzieci w kolejnych latach życia a tylko dotyczyły noworodków. Wnioski przy przygotowywaniu publikacji powinny być przedstawione w formie bardziej skondensowanej i skróconej.

Jednakże pragnę podkreślić, że szczególna wartość poznawcza i kliniczna rozprawy polega na dokonanej przez Doktorantkę ocenie współzależności pomiędzy stężeniami kwasu foliowego i homocysteiny a modyfikowalnymi czynnikami środowiskowymi, w tym zachowaniami prozdrowotnymi objętych badaniami kobiet. Dokonanie tej analizy pozwoliło na poczynienie obserwacji wnoszących nowe elementy wiedzy do literatury przedmiotu. Ponadto przeprowadzone badania umożliwiły wskazanie grup kobiet, które powinny być objęte szczególną edukacją prozdrowotną, oraz umożliwiły wskazanie szczególnie ważnej tematyki w edukacji prozdrowotnej. Podjęcie tak ukierunkowanej edukacji prozdrowotnej z pewnością doprowadzi do optymalizacji opieki perinatalnej.

W podsumowaniu stwierdzam, że problematyka rozprawy została dobrze przemyślana i badania zostały starannie zaplanowane, i przeprowadzone przy zastosowaniu właściwej, i prawidłowo dobranej metodyki. Zredagowanie rozprawy doktorskiej poprawną polszczyzną z zachowaniem odpowiedniego stopnia uszczegółowienia w logicznym przekazie informacji czynią pracę jednoznacznie zrozumiałą dla czytelnika. Uzyskane wyniki badań wnoszą nowe elementy wiedzy do literatury przedmiotu, które mogą również osiągnąć istotne znaczenie w praktyce klinicznej.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgr Anety Mielnik zatytułowana: „Stężenie kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy krwi pępowinowej w zależności od wybranych czynników środowiskowych” spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk o zdrowiu.

Z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie mgr Anety Mielnik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Henryk Wiktor

