

**UNIwersYTET MEDYCZNY
W BIAŁYMSTOKU**

*Zakład Medycyny Wieku
Rozwojowego i Pielęgniarstwa
Pediatricznego*

*Kierownik Zakładu:
Prof. dr hab. n. med.
Elżbieta Maciorkowska*

15-295 Białystok
ul. Szpitalna 37

tel. +48 (85) 68 65 065
tel/fax +48 (85) 68 65 068
e-mail: emaciorkowska@o2.pl
e-mail: emaczmwr@umb.edu.pl



**MEDICAL UNIVERSITY
OF BIALYSTOK**

*Department of Developmental
Period Medicine and Pediatric
Nursing*

*Head of the Department:
Prof. Elżbieta Maciorkowska M.D.*

15-295 Białystok
37 Szpitalna Str., Poland

tel. +48 (85) 68 65 065
tel/fax +48 (85) 68 65 068
e-mail: emaciorkowska@o2.pl
e-mail: emaczmwr@umb.edu.pl

Białystok, dnia 02.05.2017 roku.

Ocena

Rozprawy doktorskiej mgr Anety Mielnik pt:

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

na zlecenie Rady Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego
z dnia 09.03.2017 roku.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska dotyczy oceny stężenia kwasu foliowego i homocysteiny we krwi pępowinowej noworodków po urodzeniu w zależności od wybranych czynników środowiskowych ze szczególnym uwzględnieniem sposobu odżywiania się kobiet w okresie ciąży oraz suplementacji witaminowej w okresie przed i postkonceptyjnym.

Kwas foliowy bierze udział w wielu procesach metabolicznych organizmu. Jego niedobór w diecie matki powoduje przede wszystkim powstawanie ciężkich zaburzeń u płodu (wady cewy nerwowej). Niedobór kwasu foliowego w diecie to również przyczyna niedokrwistości megaloblastycznej, wzrostu poziomu homocysteiny we krwi, spowolnienia syntezy DNA i replikacji komórek, upośledzenia funkcji układu nerwowego (nadpobudliwości i trudności w zasypianiu), uczucia zmęczenia i kłopotów z koncentracją, a także stanów niepokoju i lęku, depresji, bezsenności, problemów z pamięcią oraz zaburzeń w trawieniu.

Odpowiednia podaż kwasu foliowego w diecie zapobiega rozwojowi miażdżycy. Jest to choroba, w której etiopatogenezie istotną rolę odgrywa homocysteina. Jest ona aminokwasem siarkowym powstającym przejściowo w wyniku przemian metioniny, egzogenego aminokwasu obecnego w białkach pochodzenia zwierzęcego, dostarczanego z pożywieniem. U osób zdrowych większość homocysteiny ulega przekształceniu (poprzez transsulfurację) do cystationiny, a następnie do cysteiny lub poprzez remetylację do metioniny. Niezbędnym substratem w tym procesie jest kwas foliowy.

Kwas foliowy służy jako dawca grupy metylenowej dla metylotransferazy, enzymu odpowiedzialnego za metyzację homocysteiny. W przypadku zaburzeń lub nieprawidłowości metabolicznych w przemianach homocysteiny jej nadmiar gromadzi się we krwi. Wzrost poziomu homocysteiny w osoczu krwi jest jedną z wielu przyczyn powstawania zmian miażdżycowych w układzie sercowo-naczyniowym, prowadząc do zwiększenia produkcji kolagenu i przebudowy ściany naczynia. Hiperhomocysteinemia prowadzi także do uszkodzenia tkanki łącznej tętnic, może zwiększać przyleganie płytek krwi do śródbłonna, jak również pobudzać procesy krzepnięcia. U kobiet ciężarnych hiperhomocysteinemia dodatkowo stanowi czynnik ryzyka powstawania wad cewy nerwowej u płodu oraz nadciśnienia.

Jednak jedną z najlepiej poznanych funkcji kwasu foliowego jest zapobieganie powstawaniu wad cewy nerwowej u płodu. Rozwój płodu jest procesem, w którym w związku z intensywnym podziałem komórek, znacznie zwiększa zapotrzebowanie na foliany.

Odpowiednia podaż kwasu foliowego ma szczególne znaczenie w okresie poprzedzającym ciążę i w pierwszych jej tygodniach. Wiele badań naukowych wykazało, że przyjmowanie przez kobiety kwasu foliowego w tym okresie może zmniejszyć ryzyko wystąpienia niektórych wrodzonych wad rozwojowych u noworodków.

Wiedzę dokumentującą w tym zakresie oraz znaczenie wpływu wybranych czynników na rozwój wewnątrzmaciczny płodu zebrała Doktorantka we wstępie, gdzie ukazała najważniejsze zalecenia dotyczące sposobu żywienia kobiet w okresie ciąży, jak też zapotrzebowanie na witaminy i mikroelementy oraz ich rolę w rozwoju płodu.

Oprócz krótkiej charakterystyki diety kobiety ciężarnej oraz opisu roli kwasu foliowego w organizmie i zaburzeń spowodowanych niedoborami folianów w okresie okołoporodowym Doktorantka przedstawiła również

metabolizm homocysteiny oraz czynniki mające wpływ na jej stężenie, jak też skutki zdrowotne nieprawidłowego jej stężenia w ustroju.

Wstęp zawiera 48 stron maszynopisu. Znaczące działanie edukacyjne mają również zamieszczone w tekście 4 ryciny i 4 tabele.

Napisaniem tego rozbudowanego rozdziału, Doktorantka dowodzi znajomości problematyki badawczej i przygotowania warsztatowego do realizacji założeń pracy doktorskiej czyli celu pracy.

Za cel główny pracy Doktorantka postawiła sobie próbę odpowiedzi na pytanie czy czynniki środowiskowe, a w szczególności zachowania zdrowotne matek mają wpływ na stężenie kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy krwi pępowinowej.

Cele pomocnicze pracy sformułowane w ilości 6 pytań, które postawiła sobie Doktorantka korelują z celem głównym pracy i nakreślają kierunek badań zaplanowanych przez Doktorantkę.

W opinii recenzenta zbyt mocno rozbudowała Doktorantka założenia w celu pracy, a zawarty na stronie 50-51 Model kliniczny pracy należałoby dla przejrzystości celu pracy przenieść do rozdziału III omawiającego Materiał i metody badań.

Do badań Doktorantka włączyła 88 kobiet w wieku od 18 do 43 roku życia, zdrowych, które rodziły siłami natury, a z krwi pępowinowej ich noworodków pobrano próbki krwi do analiz biochemicznych.

Autorka dla potrzeb obliczeń statystycznych dzieli matki na dwie grupy pod względem czasu trwania ciąży (ciążą trwającą 38 tyg. i poniżej), gdzie liczba matek wynosiła 17% oraz powyżej 38 tygodni, gdzie liczba matek wynosiła 83% badanych.

Metodyka prowadzonych badań opracowana jest starannie i przejrzystie. Jej opis (rozdział III. Materiał i Metody Badań) zamieszczony został na 16 stronach maszynopisu przedstawionej mi do recenzji pracy.

Uzyskane wyniki zostały poddane szczegółowej ocenie statystycznej, a następnie przedstawione zbiorczo w 102 tabelach oraz graficznie na 38 rycinach. Wraz z materiałem opisowym Doktorantka zawarła je na 63 stronach maszynopisu (rozdział IV. Wyniki Badań).

Najistotniejsze informacje poznawcze, które uzyskała Doktorantka w pracy zawarła w ośmiu ogólnie trafnie sformułowanych wnioskach (strona 175/176). Jedynie we wniosku siódmym stwierdzenie *Urodzeniowa masa ciała noworodka nie była zależna od stężenia kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy krwi pępowinowej* należałoby zastąpić stwierdzeniem, że stężenia

kwasy foliowe i homocysteiny w surowicy krwi pępowinowej nie korelowały z masą urodzeniową badanych noworodków, gdyż masa urodzeniowa noworodka jest wynikiem działania wielu czynników w okresie ciąży.

Wniosek czwarty przeniosłabym w miejsce wniosku ósmego, który nie do końca stanowi podsumowanie wyników pracy.

Uzyskane wyniki własne Doktorantka poddała konfrontacji z literaturą polską i światową. Tu również z uznaniem trzeba przyznać, że Jej wiedza jest znacząca. Porusza się swobodnie w cytowaniu dotyczącym badań z zakresu żywienia kobiet w ciąży, suplementacji witaminami i mikroelementami oraz roli suplementacji kwasu foliowego w okresie ciąży.

Za bazę tej konfrontacji posłużyło Jej aż 421 pozycji piśmiennictwa różnojęzycznego, w tym z dużym udziałem piśmiennictwa anglojęzycznego. Potwierdza to fakt, że do realizacji pracy badawczej Doktorantka została właściwie przygotowana.

W tak obszernym i starannie przygotowanym opracowaniu recenzent zauważa pewne nieścisłości natury redakcyjnej. Należy do nich między innymi ponumerowanie rycin i tabel znajdujących się w pierwszej części tj. we wstępie i w omówieniu wyników.

Należałoby tutaj rozdzielić numerację oddzielnie dla wstępu i wyników badań i użyć np. oznakowania rzymskiego lub też alfabetycznego dla zróżnicowania tej dokumentacji. Pewną klarowność wprowadza spis tabel i rycin zawarty w Aneksie pracy, gdzie każdej tabeli i rycinie Autorka przypisała numer strony, co znacznie ułatwia ich śledzenie. Obecne są pojedyncze błędy literowe w tekście.

Powyższe uwagi recenzenta nie stanowią zarzutów i nie zmniejszają wartości pracy, a winny być wyłącznie uwzględnione przy przygotowaniu pracy do druku.

W podsumowaniu stwierdzam, że mgr Aneta Mielnik wykonała pracę badawczą wypełniając lukę głównie informacyjną w zakresie zachowań żywieniowych kobiet ciężarnych oraz realizacji zaleceń suplementacji kwasem foliowym u kobiet ciężarnych, wskazując na istniejące nieprawidłowości i ciągle potrzeby edukacyjne przez personel medyczny do tego powołany.

Dowodzi tego rycina 57 zamieszczona na stronie 133 pracy, która wskazuje, że źródłem informacji na temat zalecanego sposobu odżywiania się kobiet w ciąży dla 53,4% badanych kobiet był Internet, dla 29,5% lekarz położnik a dla tylko 6,8% położna, zaś lekarz pierwszego kontaktu tylko dla 3,4% badanych przez Doktorantkę ciężarnych.

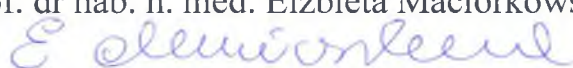
Ciągle rozwijający się przemysł spożywczy zmusza środowisko medyczne do śledzenia powstających trendów w żywieniu i ich znaczeniu dla zdrowia matek oraz ich dzieci. Stąd znajomość prawidłowego żywienia kobiet, wpływu czynników środowiskowych na zdrowie ich i ich dzieci oraz stosowną suplementację witaminami i mikroelementami wpisuje się jak najbardziej w badania prowadzone przez mgr Anetę Mielnik wykonane z dużą starannością.

To już w czasie ciąży zaczyna się wyjątkowy okres – 1000 pierwszych dni życia dziecka. To, co zjada matka na tym etapie ma istotny wpływ na zdrowie dziecka teraz i w przyszłości.

Trzeba mieć nadzieję, iż rodzące się nowe nauki żywieniowe w przyszłości pozwolą wprowadzić tzw. odżywianie spersonalizowane oraz żywność funkcjonalną, która pozwoli korzystnie zmieniać ekspresje genów, gdzie ilość przyjmowanych składników odżywczych jest zoptymalizowana w oparciu o indywidualny profil genetyczny tak, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia chorób oraz/lub ulepszyć ogólną efektywność diety. Wymaga to jednak rzetelnej wiedzy personelu medycznego, który będzie wdrażał zasady zdrowego żywienia w praktyce klinicznej.

Uzyskane wyniki badań zostały przedstawione w formie pracy, która spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora.

Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie mgr Anety Mielnik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Maciorkowska

Kierownik Zakładu Medycyny Wieku Rozwojowego
i Pielęgniarstwa Pediatrycznego
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku