

Ocena osiągnięcia naukowego pt: Indukcja porodu w grupie pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy-ocena wyników położniczych w kontekście zastosowanej metody preindukcji”.

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez lek. Jakuba Młodawskiego jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych jest zbiorem trzech prac opublikowanych w latach 2020-2021. Do tego zbioru prac przedstawionego w celu ubiegania się o uzyskanie stopnia doktora należą publikacje o łącznym współczynniku wpływu IF=5,6 (punktacja MEiN=250). We wszystkich pracach Kandydat jest pierwszym i korespondencyjnym autorem, co świadczy o wiodącym jego udziale w powstawaniu przedstawionej do mojej oceny rozprawy doktorskiej. Publikacje uwzględnione w przedstawionym osiągnięciu naukowym to:

1. Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study. Młodawski J, Młodawska M, Galuszewska J, Glijer K², Gluszek S. J Pregnancy 2020;4985693. doi: 10.1155/2020/4985693. eCollection 2020. (IF 0; pkt MEiN 70)
2. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome. Młodawski J, Młodawska M, Plusajska J, Galuszewska J, Glijer K, Gluszek S. Ginekol Pol. 2020; 91:700-703. doi: 10.5603/GP.a2020.0118. (IF 1,2;pkt MEiN 40)
3. Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome. Młodawski J, Młodawska M, Armanska J, Swiercz G, Gluszek S. S.Sci Rep. 2021;11:9077. doi: 10.1038/s41598-021-88723-5. (IF 4,4; pkt MEiN 140)

Wyniki przedstawione w zbiorze prac stanowiących osiągnięcie naukowe Doktoranta dotyczyły badań obserwacyjnych związanych z indukcją porodu u ciężarnych z niedojrzałą szyjką macicy. Pacjentki te w opinii lekarzy położników wymagały preindukcji porodu. Wszystkie badania miały charakter retrospektywnej analizy danych i zostały wykonane w Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach. Na wykonanie tych badań uzyskano w każdym przypadku zgody odpowiedniej Komisji Bioetycznej.

Tematyka przedstawionych do oceny wyników badań własnych Doktoranta jest aktualna i niezwykle ważna klinicznie. W opublikowanych niedawno wynikach randomizowanych badań klinicznych wykazano, że najniższa zachorowalność i umieralność okołoporodowa noworodków występuje około 39 tygodnia ciąży. Z kolei śmiertelność okołoporodowa zaczyna wzrastać w przypadku ciąż po przekroczonym terminie porodu. Dlatego niektórzy autorzy opowiadają się za indukowaniem porodu nawet w niepowikłanych ciążach pojedynczych po osiągnięciu pełnego terminu, co zwykle oznacza ukończenie 39 tygodni do 40 tygodni plus 6 dni. Przeciwnicy takiego postępowania zauważyli, że indukcja często jest związana ze zwiększonym ryzykiem porodu drogą cięcia cesarskiego. Jednakże nowe, randomizowane badania w grupie ciężarnych z istniejącymi wskazaniami do sztucznego wywoływania porodu wykazały, że w takich przypadkach indukcja nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem cięcia cesarskiego, a nawet może być związana z pewnymi korzyściami zarówno dla kobiety ciężarnej jak i jej płodu oraz dla noworodka.

W pierwszej z prezentowanych prac zatytułowanej "Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study." porównano wyniki obserwacji ciężarnych z niedojrzałą szyjką macicy, ocenianej jako wynik poniżej 7 pkt w skali Bishopa, u których zastosowano albo cewnik Foley'a założony do szyjki macicy albo insert dopochwowy zawierający 200 µg misoprostolu (Misodel®) z grupą kontrolną ciężarnych z dojrzałą do porodu szyjką, u których jako indukcję porodu zastosowano jedynie wlew z oksytocyny. Wnioski z tej pracy sugerują, że w przypadku ciężarnych z niedojrzałą do porodu szyjką macicy pomimo zastosowanych metod przyspieszających jej dojrzewanie ryzyko ukończenia porodu poprzez cesarskie cięcie w ośrodku Doktoranta jest ponad czterokrotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy badania zasugerowali ponadto, że stosowane obecnie metody preindukcji nie są zadawalające, gdyż odsetek cięć cesarskich pozostaje nadal wyższy niż w przypadku pacjentek z dojrzałą do porodu szyjką macicy. Wynika z tego konieczność optymalizacji protokołów preindukcji dojrzewania szyjki macicy co

przypuszczalnie pozwoliłoby w przyszłości na obniżenie odsetka cięć cesarskich w grupie kobiet z niedojrzałą szyjką macicy.

W kolejnej przedstawionej pracy Doktorant podjął próbę porównania różnych metod preindukcyjnych przygotowujących szyjkę macicy ciężarnej do porodu drogami natury. W artykule opublikowanym w 2020 roku i zatytułowanym „Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome” porównano sposób ukończenia ciąży oraz wybrane parametry dobrostanu płodu i noworodka w grupie kobiet ciężarnych zakwalifikowanych do porodu indukowanego z niedojrzałą szyjką macicy. W tej grupie kobiet tych zastosowano jeden z dwóch sposobów preindukcji dojrzałości szyjki - albo mechaniczny czyli wewnątrzszyjkowy cewnik Foleya albo farmakologiczny, czyli insert dopochwowy Misodel®. Wyniki tej analizy wskazują, że w grupie ciężarnych z preindukcją prostaglandynami ryzyko ukończenia porodu poprzez cięcie cesarskie było dwukrotnie wyższe niż w grupie kobiet po preindukcji mechanicznej. Co więcej, zaobserwowano też trzykrotnie więcej przypadków w której w celu ukończenia porodu wystąpiła konieczność zastosowania próżniociągu położniczego. Nie stwierdzono w porównywanych grupach istotnych różnic w zakresie wyników oceny noworodków w punktacji w skali Apgar i w zakresach pH krwi pępowinowej. Zaobserwowano też, że zastosowanie biochemicznej preindukcji misoprostolem istotnie redukuje liczbę przypadków, w których istniała konieczność stosowania wlewu dożylnego oksytocyny w trakcie porodu. Doktorant wskazał, że skrócenie czasu od rozpoczęcia farmakologicznej indukcji porodu do urodzenia noworodka jest istotną zaletą stosowania Misoprostolu w porównaniu do wykorzystania jedynie cewnika Foleya. Wadami takie postępowania są jednak zwiększone ryzyko powikłań okołoporodowych, takich jak wystąpienie nadmiernie częstych i silnych skurczów macicy, zaburzenia czynności serca płodu oraz wyższy odsetek cięć cesarskich.

W ostatniej z cyklu prac przedstawionych do oceny zatytułowanej „Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome” Doktorant przedstawił wyniki retrospektywnej analizy skuteczności preindukcji

dojrzałości szyjki macicy dla dwóch typów insertów dopochwowych misoprostolu oraz zawierającego analog prostaglandyny PGE₂ dinoprostonu. Wyniki tej analizy wskazują wyraźnie zwiększone ryzyko ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego w przypadku preindukowania misoprostolem w porównaniu do dinoprostonu. Stan kliniczny noworodków ocenianych skalą punktową i poprzez parametry biochemiczne nie różnił się istotnie w obu grupach. Wyniki tej pracy Doktoranta wnoszą nowe istotne informacje o skuteczności różnych protokołów preindukcji porodu w warunkach oddziały klinicznego.

Przedstawione w cyklu wymienionych wyżej prac analizy danych klinicznych ciężarnych u których preindukowano dojrzałość szyjki macicy zarówno biochemicznie jak i mechanicznie oraz wyniki neonatologiczne wskazują wg Autora na konieczność rozważnego stosowania misoprostolu ze względu na podwyższone ryzyko cięcia cesarskiego w porównaniu z innymi współcześnie stosowanymi w tym celu metodami. Doktorant stwierdza też, że podstawowym celem lekarza-położnika powinna być taka optymalizacja procedur aby konieczność zastosowania cięcia cesarskiego była porównywalna i podobna w grupach ciężarnych zarówno z dojrzałą jak i z niedojrzałą szyjką macicy przed planowaną indukcją porodu. Dodatkowo Doktorant przedstawił wniosek otwarty w którym zakłada, że pomimo że rodzaj zastosowanej preindukcji nie wpływa na stan kliniczny noworodka to niezbędne są nowe badania prospektywne, które oceniałyby populacyjny efekt długoterminowy w rozwoju osobniczym niemowląt i dzieci.

Mocną stroną prezentowanych wyników badań jest wykorzystanie oceny gazometrycznej krwi pępowinowej noworodków, co zwiększa obiektywność oceny klinicznej w porównaniu ze skalą Apgar. Na szczególne podkreślenie zasługuje świadomość Doktoranta dotycząca ograniczeń metodologicznych wynikających z charakteru badań obserwacyjnych. Autor podkreślił fakt, że Polska jest krajem znajdującym się w pierwszym kwartylu krajów z najwyższą liczbą cięć cesarskich w przeliczeniu na liczbę porodów. Ze względu na te różnice ekstrapolacja i porównanie wyników skuteczności metod preindukcyjnych pomiędzy poszczególnymi ośrodkami może być

trudna. Ograniczeniem przydatności wyników przedstawionych badań jest brak danych dotyczących czasu, który upłynął od rozpoczęcia preindukcji do porodu naturalnego. Precyzyjne określenie średniej długości tego okresu i porównanie pomiędzy grupami kobiet u których zastosowano różne metody preindukcji dojrzałości szyjki macicy pozwoliłoby poprawić jakość opieki ambulatoryjnej nad ciężarną w terminie porodu. Brak uwzględnienia niektórych powikłań istotnych w kontekście indukcji porodu jak na przykład oceny częstości występowania nadmiernej stymulacji czynności skurczowej uniemożliwia jednak ocenę ich potencjalnego wpływu na odsetek wykonywanych cięć cesarskich.

Wkład Doktoranta w powstawanie prezentowanych w osiągnięciu naukowym publikacji jest wiodący, poczynszony od przedstawienia koncepcji badania poprzez zaplanowanie i zebranie materiału i dokumentacji klinicznej, analizę uzyskanych wyników do przygotowania manuskryptu.

Analiza bibliometryczna publikacji dołączona do prezentowanego osiągnięcia wskazuje na znaczącą aktywność naukową Kandydata. W latach 2018-2022 opublikował 26 prac naukowych o łącznym IF=24,8 i cytowanych 17 razy (indeks Hircha =3). Doktorant jest autorem lub współautorem 10 prac o łącznym współczynniku wpływu IF=22,6 opublikowanych w latach 2020-2022. Ma w swoim dorobku 7 prac poglądowych (IF=0,94; pkt MEiN=382). Ponadto jest autorem 5 publikacji bez współczynnika IF o łącznej sumie pkt MNiE =410. Jest również autorem 2 opisów przypadków w pracach o łącznym IF=1,2 i pkt MEiN =140.

W przedstawionym do oceny cyklu prac naukowych Doktorant uwzględnił oświadczenia i zgody wszystkich współautorów prezentowanych publikacji. Z przedstawionych oświadczeń wynika, że udział współautorów w przygotowaniu prac obejmował głównie interpretację danych, usystematyzowanie uzyskanych wyników, korektę językową i nadzór merytoryczny. Do osiągnięcia naukowego dołączono zgody komisji bioetycznych na przeprowadzenie badań oraz wykaz bibliometryczny publikacji. Dodatkowo zamieszczone zostały kompletne tłumaczenia z jęz. angielskiego na jęz.polski prezentowanych prac naukowych wraz z ich oryginalnymi wydrukami.

Przedstawione prace zostały opatrzone przez Doktoranta komentarzem uwzględniającym omówienie aktualnych poglądów na zagadnienia badawcze związane z preindukcją porodu. Streszczenie wyników badań cyklu prac będących podstawą rozprawy doktorskiej przedstawiono w sposób zwięzły i przejrzysty.

Pomimo ogólnie pozytywnej oceny dysertacji z obowiązku recenzenta muszę stwierdzić, że Autor nie ustrzegł się kilku kontrowersyjnych stwierdzeń, które trudno będzie obronić. Moja pierwsza uwaga dotyczy metodologii i nadmiernej wiary w siłę wyników badań obserwacyjnych. Niestety w przypadku analizowanego cyklu publikacji przedstawionego przez Doktoranta wyraźnie widoczne są istotnie wpływające na wyniki badań czynniki, których w retrospektywnej analizie nie był w stanie kontrolować. Chodzi przede wszystkim o obiektywną analizę wskazań do cięcia cesarskiego po preindukcji porodu. Ten sposób zakończenia ciąży zawsze związany jest z subiektywną oceną i decyzją położnika i w dobie „epidemii” cięć cesarskich w naszym kraju nakazuje szczególną ostrożność w interpretacji nie tylko częstości porodów operacyjnych, ale też istnienia rzeczywistych wskazań do cięcia cesarskiego lub wręcz ich braku.

Porównywanie wyników i skuteczności różnych sposobów preindukcji porodu pomiędzy lokalnymi specjalistami z dziedziny perinatologii może być błędne, jeśli nie jest zapewniona przejrzystość metodologiczna w raportowaniu wyników i w sprawozdawczości medycznej. Podobna uwaga dotyczy standardów oceny częstości powikłań po różnych metodach preindukcji porodu. Ocena dobrostanu płodu wykorzystująca w tym celu kardiokardiografię, jak sam Autor zauważył w swoim komentarzu ma bardzo niską czułość, która wg różnych źródeł może wynosić nawet tylko 50%. Tak niska relatywnie wartość predykcyjna testu, który nadal zbyt często decyduje o wykonaniu cięcia cesarskiego wyraźnie wskazuje na potrzebę opracowania i zastosowania już w najbliższej przyszłości innych, znacznie bardziej precyzyjnych wskaźników zagrożenia dobrostanu płodu. Mam tu na myśli na przykład znane i dostępne w większości oddziałów porodowych badanie USG przepływu krwi w krążeniu płodowo-łożyskowym z wykorzystaniem Dopplera pulsacyjnego. Parametry takie jak pojawiające się w trakcie indukcji porodu zaburzenia przepływu w naczyniach

pępowinowych i/lub w tętnicy środkowej mózgu płodu teoretycznie mogą być również przydatne w trakcie preindukcji dojrzałości szyjki macicy w ustaleniu istotnych wskazań do ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego. Szkoda, że Autor nie uwzględnił w swoim komentarzu do opublikowanych prac chociażby krótkiej wzmianki na temat innych niż KTG metod monitorowania dobrostanu płodu w czasie preindukcji porodu.

W medycynie perinatalnej budowa standardów jest szczególnie pracochłonna i wymaga utrzymania odpowiednich zasad. Dla przykładu, najnowsza analiza Mathewlynn i wsp. z Uniwersytetu w Oxfordzie opublikowana w *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* wskazuje na fakt, że różne kombinacje siatek i wykresów oceniających masę płodu (EFW) i masę urodzeniową noworodka (BW) w ultrasonografii mogą dawać bardzo różne wskaźniki wykrywalności, czyli czułości testu nawet w tej samej populacji i w tym samym okresie czasu. Autorzy tej analizy sugerują, że jeśli wskaźnik wykrywalności płodów o zbyt małej dla wieku ciążowego masie (SGA) i płodów o konstytucyjnie małej masie (LGA) ma być stosowany jako znaczący miernik jakości, to systemy opieki zdrowotnej powinny stosować jasną i wcześniej zdefiniowaną metodologię, która obejmuje wyraźne określenie wspólnych standardów odniesienia.

Trudno się oprzeć wrażeniu, że dokładnie identyczna sytuacja, przede wszystkim dotycząca obiektywnej oceny dojrzałości szyjki i zapisów KTG jako wskazania do cięcia cesarskiego miała miejsce w materiale analizowanym przez Doktoranta. Dla przykładu, w żadnej z prac nie przedstawiono bowiem analizy zmienności pomiędzy badającymi, czyli pomiędzy różnymi lekarzami dokonującymi oceny szyjki macicy w skali Bishopa czy też zmienności zapisów KTG ocenianych przez różnych lekarzy. Nie ma też istotnej informacji o proporcji cięć cesarskich wykonywanych przez poszczególnych położników zatrudnionych w szpitalu Doktoranta w porównaniu do liczby porodów drogami natury prowadzonych przez tych samych lekarzy.

W komentarzu Autora do cyklu opublikowanych prac własnych można też dostrzec znaczącą liczbę drobnych, ale istotnych błędów stylistycznych czy językowych. Autor stanowczo zbyt często nadużywa stosowania nawiasów, niekiedy znajdujących się jeden za drugim. Niepotrzebne są moim zdaniem zbyt częste tłumaczenia użytych

skrótów poza ich pierwszym zastosowaniem w komentarzu do cyklu prac. Ponadto twierdzenia w stylu cytuję: „Pierwotnym złożonym punktem końcowym dotyczącym noworodków były zgon, potrzeba wsparcia oddechowego...” i dalej: „Głównym wtórnym punktem końcowym dotyczącym matki był odsetek cięć cesarskich” (str. 4) są niezrozumiałe i wymagają przeredagowania stylistycznego. W pierwszym przypadku neologizm „pierwotny złożony punkt końcowy” jest niefortunnym tłumaczeniem zbitki pojęć z języka angielskiego, w drugim określenie „matka” lepiej zastąpić słowem „ciążarna” lub „pacjentka”, bo słowo „matka” w kontekście pracy jest mało naukowe i formalnie dotyczy wyłącznie kobiety po porodzie. Kolejne przykłady błędnych sformułowań to chociażby: „odsetek pacjentek u których wystąpił noworodkowy złożony punkt końcowy, nie różnił się pomiędzy grupami, z tendencją do mniejszego występowania w grupie interwencyjnej (różnica na granicy istotności statystycznej $p=0,049$)” (str 5).

Nie jest jasne, co Autor rozumie przez nienaukowe stwierdzenie „tendencja do mniejszego występowania”. Co więcej, przytoczona wartość $p=0,049$ zwykle świadczy o występującej statystycznie istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami dla której typowo przyjmowana jest wartość $p<0,05$. Kolejne niefortunne błędy redakcyjne to występujące w komentarzu określenia lub stwierdzenia takie jak chociażby „od lat 70” (powinno być „70-tych” lub „siedemdziesiątych”) czy też „ Każda z 5 osi BS...” nie wiadomo co to jest, czy użyty symbol „r” to współczynnik korelacji będący miarą zależności pomiędzy zmiennymi ? (str. 6). Innym przykładem niezręcznych lub niezrozumiałych sformułowań są: „stosowane jest również oddzielenie dolnego bieguna pecherza płodowego” czy też „metody stosowane w preindukcji porodu działają biochemiczne lub mechanicznie na szyjkę macicy” (str. 7 i str. 8) i kolejne „podejście położników do operacji cięcia cesarskiego, postępowanie w sytuacjach jasno niesprecyzowanych” (str. 9). Dalsze przykłady niefortunnego używania stwierdzeń czy wyrazów to określenie „dzieci urodzone w poszczególnych grupach” - należałoby raczej zastosować termin „noworodki” i kolejne: „ zwiększonym ryzykiem powikłań dotyczących matki” – powinno być tutaj zastosowane określenie „ciążarna” (str. 11).

Niektóre wnioski wysunięte przez Autora w tym, cytuję: „w praktyce klinicznej może to w dużej mierze przekładać się na wyniki ekonomiczne poprzez skrócenie czasu hospitalizacji oraz zmniejszenie liczby niezbędnego personelu w warunkach dyżurowych” (str. 11) są moim zdaniem nieuprawnione i zbyt daleko posunięte. Autor nie badał tego zagadnienia z zakresu ekonomiki ochrony zdrowia w cyklu przedstawionych prac i nie powinien spekulować naukowo, chyba że ma „twarde” dowody. Osobiście nie wyobrażam sobie dalszego zmniejszenia poniżej niezbędnego minimum liczby fachowego personelu pracującego w warunkach dyżuru na oddziale położniczym i w Sali porodowej. O tym decyduje liczba ciężarnych i rodzących oraz pojemność oddziału.

W komentarzu do cyklu prac Doktorant wskazuje, że mocną stroną wyników badań prezentowanych w dysertacji jest ocena gazometryczna krwi pępowinowej noworodków. Nie podaje jednak liczby przypadków, w których nie wykonano takiej oceny, uogólniając jedynie, że „nie była ona wykonana jedynie tych przypadkach, w których doszło do komplikacji technicznych” (str. 13). Dalej następuje dziwne językowo sformułowanie, cytuję: „analiza gazometryczna krwi pępowinowej jest ważna ze względu na wartość predykcyjną w stosunku do rozwoju neurologicznego noworodka w przyszłości oraz zwiększoną obiektywność w stosunku do skali Apgar”.

Wymienione przeze mnie wyżej uwagi należy traktować jako głos w dyskusji o redakcyjnej korekcie pracy, a nie jako krytykę metodologii czy wyników ocenianej dysertacji. Podsumowując, można stwierdzić, że Doktorant posiada w dorobku osiągnięcia naukowego cykl tematycznie powiązanych artykułów, które wnoszą znaczący wkład w rozwój uprawianej dyscypliny naukowej. Publikacje te potwierdzają dobrą znajomość tematyki preindukcji porodu w opublikowanej do tej pory literaturze naukowej oraz krytyczne odniesienie się Kandydata do jego własnych osiągnięć naukowych i świadomość ograniczeń wynikających z charakteru podjętych badań. Uważam, że przedstawione mi do oceny osiągnięcia naukowe lek. med. Jakuba Młodawskiego spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i może stanowić podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Zwracam się więc do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu im. Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie Autora przedstawianego mi do oceny osiągnięcia naukowego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof.dr hab.Artur Czekerowski

I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 01.07.2022r.

I Katedra I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-081 Lublin, ul. Staszica 16
tel: 81 532 78 47, tel./fax: (081) 532-06-08

Prof. dr. hab. med.
Artur Czekerowski
spec. ginekolog-położnik
6473127