

Łódź, dn.07.09.2020

Dr hab. n. med. Joanna Trelńska
Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Jowity Frączkiewicz
pt. „ Analiza przeładowania ustroju żelazem u pacjentów poddanych
transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych”**

Przeładowanie ustroju żelazem jest jednym z poważniejszych przewlekłych powikłań leczenia pacjentów z wrodzonymi niedokrwistościami oraz chorobami rozrostowymi szpiku. Przyczyną tego są wielokrotne transfuzje krwi, ale również może być to wynikiem zaburzeń metabolizmu żelaza związanych z przewlekłą dyserytropoezą oraz uszkodzeniem komórki wątrobowej. Z kolei efektem przewlekłego przeładowania żelazem są uszkodzenia tkanek i narządów przez wolne rodniki. Narządami najbardziej narażonymi na toksyczne działanie wolnych rodników są: wątroba, serce i gruczoły dokrewne. Pacjenci poddawani procedurze przeszczepiania komórek krwiotwórczych są w sposób szczególny narażenia na powikłania związane z przeładowaniem żelaza, co jest wynikiem wielokrotnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, zarówno przed jak i po procedurze przeszczepowej. Dodatkowo sama procedura przeszczepowa jest związana z toksycznością dla wielu narządów. Z drugiej strony coraz częściej podnosi się również problem wpływu przeładowania żelazem na rokowanie chorych poddawanych przeszczepianiu szpiku. Do zależnych od przeładowania żelazem powikłań około przeszczepowych zalicza się między innymi: zakażenia, chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz zaburzenia funkcji wątroby i serca. Diagnostyka przeładowania żelazem jest często niejednoznaczna i wymaga zastosowania metod inwazyjnych, takich jak biopsja wątroby. Z drugiej strony skuteczne leczenie chelatujące pacjentów ze zdiagnozowanym przeładowaniem żelazem może znacząco poprawić ich rokowanie.

W swojej pracy lek. med. Jowita Frączkiewicz podjęła się m.in. analizy metod diagnostycznych przeładowania ustroju żelazem u dzieci po transplantacji komórek





krwiotwórczych oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii chelatującej deferyzyroksem. Należy zatem podkreślić, iż wybór tematu pracy doktorskiej jest w pełni uzasadniony i dotyczy bardzo ważnego i aktualnego zagadnienia. Przedstawiona do oceny praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich. Liczy ogółem 107 stron maszynopisu i zawiera 124 pozycje piśmiennictwa, z których znakomita większość pochodzi z renomowanych czasopism zagranicznych, a aż 33 były opublikowane w ostatnich 5 latach, niestety w 5 pozycjach piśmiennictwa brakuje roku publikacji. Rozprawa napisana jest poprawnym językiem i jest dobrze przygotowana pod względem edytorskim. Tekst uzupełniony jest 40 rycinami oraz zawiera 16 tabel. Zamieszczony na początku pracy wykaz skrótów ułatwia rozumienie tekstu. W liczącym 32 strony wstępie Doktorantka szczegółowo przedstawia zagadnienia związane z rolą oraz dystrybucją żelaza w ustroju, omawia stany przeładowania organizmu żelazem i związane z tym konsekwencje kliniczne. W dalszej części wstępu Autorka rozprawy w sposób jasny i wyczerpujący, w oparciu o dobrze dobrane piśmiennictwo omawia metody diagnostyki nadmiaru żelaza w organizmie oraz sposoby leczenia chelatującego. Ostatnie dwa podrozdziały wstępu autorka poświęciła ważnym zagadnieniom przeszczepiania komórek krwiotwórczych w populacji pediatrycznej oraz zaburzeniom gospodarki żelaza w tej grupie pacjentów. Wstęp jest zrozumiałym i logicznym wprowadzeniem do przedstawienia założeń pracy, świadczy o dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej Doktorantki.

Jako cele pracy Autorka stawia sobie: 1) Analizę metod diagnostycznych przeładowania ustroju żelazem u dzieci po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych; 2) Ocenę skuteczności terapii deferyzyroksem u pacjentów pediatrycznych po HSCT, u których stwierdzono przeładowanie ustroju żelazem; 3) Analizę niepożądanych następstw zastosowania terapii deferyzyroksem.

W liczącym dziewięć stron rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka w sposób szczegółowy i przejrzysty przedstawiła charakterystykę badanych chorych jak i stosowane w pracy metody badawcze. W badaniu oceniono 82 pacjentów poddanych transplantacji komórek krwiotwórczych, u których stwierdzono kliniczne, laboratoryjne i radiologiczne wykładniki przeładowania żelazem. Grupę badaną stanowiło 41 dzieci,





które otrzymało doustne leczenie chelatujące. Natomiast grupą kontrolną było 41 pacjentów, bez tego leczenia. U 12 pacjentów z grupy badanej, poza standardowymi metodami oceny przeładowania żelazem, użyto nowoczesnych metod obrazowych. Były to: USG elastografia jamy brzusznej oraz rezonans magnetyczny jamy brzusznej z zastosowaniem algorytmu opracowanego przez Y. Gandona. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą właściwie dobranych testów.

Rozdział „Wyniki” liczy 24 strony i jest ilustrowany przez 9 tabel i 28 rycin. W przeprowadzonych badaniach Doktorantka wykazała, że w momencie diagnozy przeładowania żelazem stężenie ferrytyny było wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo w obu grupach obserwowany był spadek stężenia ferrytyny w kolejnych punktach czasowych, w grupie badanej istotność statystyczna występowała od 6 miesiąca obserwacji, natomiast w grupie kontrolnej od 9 miesiąca obserwacji. Przy zakończeniu obserwacji stężenie ferrytyny było istotnie niższe w grupie badanej (leczonej deferyzyroksem) w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie żelaza nie różniło się pomiędzy grupami na początku obserwacji, było natomiast istotnie niższe w grupie leczonej przy zakończeniu obserwacji. Pozostałe parametry laboratoryjne oceniające gospodarkę żelaza w organizmie, tzn. całkowita zdolność wiązania żelaza oraz stężenie transferyny, nie różniły się pomiędzy grupami na początku i końcu obserwacji. Na podstawie przeprowadzonych u 12 pacjentów z grupy badanej badań obrazowych (USG elastografia, rezonans magnetyczny metodą Gandona) wykazano dodatnią korelację pomiędzy parametrami uzyskanymi w badaniu rezonansu magnetycznego i USG elastograficznym, a stężeniem ferrytyny oraz pomiędzy parametrami elastograficznymi, a rezonansem magnetycznym. Analiza terapii deferyzyroksem wykazała, że 51% pacjentów wymagało redukcji dawki leku, a 54% dzieci czasowej przerwy w leczeniu z powodu objawów nietolerancji lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Objawy niepożądane odnotowano w stopniu 1 lub 2, nie było powikłań stopnia 3 lub 4. Z kolei czynnikami wpływającymi na skuteczność terapii deferyzyroksem było wyjściowe stężenie ferrytyny oraz liczba transfuzji KKCz. Analizę wyników utrudnia znacząco brak odwołania się w tekście do numerów rycin i tabel oraz brak opisu osi na rycinach 37-40.



W interesującej dyskusji Doktorantka szczegółowo i wszechstronnie omawia uzyskane wyniki i porównuje je z wynikami badań innych autorów. Z należytą ostrożnością interpretuje wyniki własnej pracy i w logiczny sposób tłumaczy przyczyny istniejących rozbieżności w literaturze. Należy podkreślić, że Doktorantka z dużą łatwością porusza się w trudnych zagadnieniach dotyczących oceny przeładowania żelazem u chorych poddanych HSCT oraz implikacjom klinicznym z tym związanym. Lektura tego rozdziału po raz kolejny utwierdza czytelnika rozprawy w przekonaniu o głębokiej i usystematyzowanej wiedzy Doktorantki na temat zagadnień będących przedmiotem Jej badań, oraz o Jej zdolności krytycznego i twórczego korzystania z piśmiennictwa naukowego. Wykazała Ona też umiejętność wnikliwej i rzetelnej oceny własnej pracy.

Na zakończenie lek. med. Jowita Frączkiewicz przedstawiła 4 wnioski, które w pełni odpowiadają na założone wcześniej cele pracy. Za najważniejsze osiągnięcie wynikające z pracy uważam wykazanie przez Doktorantkę, że nowoczesne badania obrazowe, takie jak USG elastografia oraz RM metodą Gandona korelują ze stopniem przeładowania ustroju żelazem ocenianym laboratoryjnie, co mogło być bardziej uwypuklone w drugim wniosku.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje teoretyczną wiedzę Doktorantki w zakresie odpowiedniej dyscypliny naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.).

Mam więc zaszczyt i przyjemność wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Jowity Frączkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Joanna Trelińska
specjalista chorób dzieci
hematologii i onkologii dziecięcej
2621618

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii
91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
tel. (042) 617 77 50
fax. (042) 617 77 98
www.umed.pl

