

Dr hab. Andrzej Mital
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny
Ul. Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Jacka Kwiatkowskiego pt: „Wybrane aspekty kliniczne leczenia nadpłytkowości samoistnej” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Małgorzaty Kuliszkieicz-Janus

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Jacka Kwiatkowskiego składa się z trzech recenzowanych publikacji naukowych, które stanowią cykl publikacji dotyczących nadpłytkowości samoistnej. Artykuł 13 ustęp 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki dopuszcza przedstawienie rozprawy doktorskiej w formie cyklu publikacji. Istotną sprawą jest jednak, aby publikacje, składające się na rozprawę doktorską, stanowiły oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazywały ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w danej dyscyplinie naukowej oraz wykazywały umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Pierwsza praca z cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską pt. „Nadpłytkowość samoistna” została opublikowana w czasopiśmie *Medycyna po Dyplomie* (czasopismo spoza listy MNiSW, liczba punktów 5, IF=0,000). W artykule przedstawiono dane epidemiologiczne, objawy, zasady diagnostyki i leczenia chorych z nadpłytkowością samoistną (ET). Pan Jacek Kwiatkowski jest drugim autorem. Jego wkład w napisaniu tej pracy polegał na redagowaniu i poprawianiu manuskryptu.

Druga praca tworząca rozprawę doktorską pt. „What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia?” została opublikowana w czasopiśmie *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Doktorant jest pierwszym z 6 autorów tej publikacji. Za ten artykuł uzyskał 70 pkt ministerialnych (IF=1,737). W oświadczeniu napisał, że jego udział polegał na zbieraniu danych do analizy, piśmiennictwa oraz napisaniu i redagowaniu manuskryptu. Jednak na końcu artykułu, w „*Author Contributions*”, można dowiedzieć się, że Doktorant Jacek Kwiatkowski wraz z innymi współautorami uczestniczył w tworzeniu koncepcji badań.

Trzecia praca to artykuł pt. „Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide is associated with an increased risk of worsened kidney function”, który ukazał się w czasopiśmie *Pharmacology* z punktacją ministerialną wynoszącą 40, a IF=1,625. Pan Jacek Kwiatkowski jest pierwszym z 5 autorów, a przedstawiony w oświadczeniu jego udział w tworzeniu pracy, polegał na zbieraniu danych do analizy, interpretacji oraz napisaniu i redagowaniu manuskryptu. Autor nie dodał w oświadczeniu, o czym można dowiedzieć się w artykule w „*Author Contributions*”, że jego udział polegał również na zaprojektowaniu badań. Projektowanie badań stanowi ważny etap pracy naukowej i świadczy o umiejętnościach naukowych badacza. Dlatego ten etap powinien być uwzględniony w oświadczeniach o zaangażowaniu Doktoranta w tworzeniu artykułu.

Ocena merytoryczna

Temat podjęty przez Doktoranta jest oryginalny i bardzo aktualny.

W pierwszej z prac w sposób bardzo przystępny przedstawił opis dotyczący epidemiologii, diagnostyki, obrazu klinicznego i leczenia nadpłytkowości samoistnej z uwzględnieniem ciąży. Artykuł ten dowodzi, że Doktorant posiada dobrze ugruntowaną wiedzę ogólną dotyczącą nadpłytkowości samoistnej.

Drugi artykuł ma większe znaczenie naukowe i praktyczne, dotyczy bowiem kobiet w ciąży z nadpłytkowością samoistną. Jest to tematyka rzadko poruszana w piśmiennictwie, stanowiąca bardzo ważny problem kliniczny ponieważ dotyczy terapii tych pacjentek. Autor przeanalizował łącznie przebieg 52 ciąż u 27 kobiet z rozpoznaniem nadpłytkowości samoistnej. Scharakteryzował wiek kobiet w czasie diagnozy i w czasie poczęcia, obecność mutacji V617F genu JAK2, mutacji egzonu 9 genu CALR, obecność del(52) egzonu 9 genu CALR, ins(5) egzonu 9 genu CALR i mutacji genu MPL i ich wpływ na przebieg ciąży. Dodatkowo przeanalizował występowanie AvWS, liczbę poronień, zahamowanie wzrostu płodu, zakrzepice żył głębokich i krwotoki poporodowe. Najważniejszym jednak zagadnieniem w pracy jest przesledzenie działania różnych leków zastosowanych podczas badanych ciąż. Niektóre porównania przebiegu ciąż opierają się na niskiej liczebności prób. Przykładem jest porównanie 6 ciąż z zastosowaniem leczenia LMWH z 14 ciążami, w których nie zastosowano żadnego leczenia. W tym porównaniu wartość $p=0,049$ jest na granicy istotności statystycznej. Dlatego interpretacja wyników powinna być bardzo ostrożna, zwłaszcza gdy są to małe próby. Praca ta ma bardzo praktyczny charakter wskazujący na rodzaj postępowania w poszczególnych grupach pacjentek w ciąży z nadpłytkowością samoistną.

Trzecia, bardzo interesująca praca, dotyczy wpływu anagrelidu na funkcję nerek pacjentów z nadpłytkowością samoistną. Lek ten jest coraz częściej stosowany w leczeniu chorych z ET.

Analizie retrospektywnej poddano dużą grupę liczącą 310 chorych ze stwierdzoną mutacją genetyczną. Funkcję nerek oceniano przed rozpoczęciem leczenia i po 6 miesiącach terapii. W grupie pacjentów leczonych hydroxycarbamidem nie stwierdzono zwiększonego ryzyka uszkodzenia nerek. U ok 30% chorych leczonych anagrelide doszło do pogorszenia funkcji nerek, w tym dwie osoby wymagały dializoterapii. Ciekawą obserwacją jest fakt, że częściej dotyczyło to pacjentów z mutacją CALR. Poza tym, że jest to pierwsza tak obszerna analiza wpływu leczenia nadpłytkowości samoistnej na funkcję nerek, ma ona niezmiernie duży aspekt praktyczny wskazujący na dobór terapii w poszczególnych grupach pacjentów np. z niewydolnością nerek czy nadciśnieniem tętniczym.

Inne uwagi

Pan Jacek Kwiatkowski przedstawił na podstawie trzech publikacji osiągnięcie naukowe w formie skróconej rozprawy doktorskiej liczącej zaledwie 28 stron. Moim zdaniem praca doktorska jest zbyt krótka, powinna być bardziej opisowa i obszerniejsza niż publikacja w czasopiśmie naukowym. Prace doktorskie są z reguły mocno rozbudowane i mają często charakter nadmiernie opisowy, ale jest to pożądane, żeby można było ocenić wiedzę naukową kandydata na stopień doktora nauk. Ponadto, układ pracy doktorskiej jest nietypowy. Zaczyna się prawidłowo od rozdziału Wprowadzenie i kolejnego Cele pracy. Trzecim rozdziałem jest Wykonanie obejmujące podrozdziały Materiał i metody, Wyniki i Dyskusję. Trochę zaskakujące jest, że najważniejsze części pracy zostały włączone do rozdziału nazwanego „Wykonanie”. Mam wątpliwość czy podrozdział Dyskusja powinien przynależeć do tak nazwanego rozdziału. Moim zdaniem nie należy eksperymentować w przypadku podziału i struktury rozdziałów w pracach dyplomowych i publikacjach naukowych.

Cele badawcze zostały przedstawione w oddzielnym, drugim rozdziale. Są prawidłowo sformułowane, najpierw w sposób ogólny, a następnie sprecyzowane do dwóch punktów. Nie mam w tej części pracy żadnych zastrzeżeń. Słabo są opisane hipotezy badawcze.

W rozprawie doktorskiej opartej na trzech artykułach naukowych Doktorant przedstawił Piśmiennictwo obejmujące 100 pozycji naukowych. W większości cytowane są najnowsze artykuły, które ukazały się w ostatnich 10 latach. Dobór piśmiennictwa jest odpowiedni, stosowny do problematyki badawczej. Autor umiejętnie cytuje prace naukowe. Zapis poszczególnych pozycji naukowych w Piśmiennictwie jest bezbłędny.

Wnioski końcowe zostały bardzo dobrze napisane. Każdy wniosek zaczyna się od akapitu, jest krótki, zwięzły i oddaje w pełni obraz osiągnięć Doktoranta.

Podsumowując, zagadnienia, którymi zajął się Doktorant są bardzo aktualne i niezwykle przydatne szczególnie w terapii pacjentek w ciąży z nadpłytkowością samoistną. Wyniki badań przedstawione w obu pracach mają duże znaczenie praktyczne. Moje uwagi dotyczą raczej dwóch aspektów dotyczących struktury rozprawy doktorskiej. Po pierwsze, praca doktorska opracowana na podstawie trzech artykułów naukowych stanowiących cykl publikacji o nadpłytkowości samoistnej została zbyt krótko przedstawiona. Liczy zaledwie 28 stron. Drugim istotnym błędem jest dokonany przez doktoranta podział i nazewnictwo rozdziałów. Po raz pierwszy spotkałem się z nazwą rozdziału Wykonanie. I jeszcze jedna moja uwaga dotyczy ustalenia przez Doktoranta jego udziału w tworzeniu prac naukowych stanowiących podstawę do napisania rozprawy doktorskiej. W oświadczeniach Autor pomija swój udział w najważniejszym aspekcie procesu prowadzenia badań naukowych tj. udział w koncepcji badań. Pan Jacek Kwiatkowski prawdopodobnie nie zaznajomił się ustawą, w której zostały ustalone warunki stawiane doktorantom w przewodach doktorskich, a które celowo wymieniłem na początku tej recenzji. Na szczęście w artykułach naukowych, w „*Author Contributions*”, możemy dowiedzieć się, że Doktorant Jacek Kwiatkowski zrealizował ten wymóg tj. uczestniczył w tworzeniu koncepcji badań.

Należy zwrócić uwagę na dużą staranność Doktoranta w pisaniu tego typu prac. Trudno jest doszukać się istotnych błędów językowych, stylistycznych i interpunkcyjnych. Są bardzo nieliczne. Przykładem jest błąd na stronie 6, gdzie Autor napisał stężenie płytek krwi zamiast liczba płytek krwi.

Należy podkreślić, że od strony edytorskiej rozprawa została bardzo dobrze przedstawiona.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska pana Jacka Kwiatkowskiego spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Jacka Kwiatkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Andrzej Mital
specjalista chorób wewnętrznych
i hematologii
2281326

Gdańsk, dnia 6 sierpnia 2021r.

dr hab. Andrzej Mital