

Warszawa, 26.08.2024

Prof. hab. n. med. Marzena Dębska  
Klinika Położnictwa i Perinatologii  
Państwowy Instytut Medyczny MSWiA  
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

UNIwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

28. 08. 2024

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

L.dz. ....

Dziekan  
Wydziału Nauk o Zdrowiu  
  
prof. dr. hab. Alina Borkowska

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Wojciecha Flisa**

**„Porównanie skuteczności dwóch schematów preindukcji i indukcji porodu  
opartych na doustnych analogach prostaglandyny E1 oraz cewniku  
jednobalonowym Foley’a, u pacjentek w ciąży donoszonej”**

**Promotor: dr. hab. n. med. i n. o zdr. Macieja Władysława Socha, prof. UMK**

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. Wojciecha Flisa jest porównanie dwóch schematów preindukcji i indukcji porodu.

Bezpieczny, satysfakcjonujący poród stanowi jedno z kluczowych zagadnień aktualnego położnictwa. W związku z rozwojem cywilizacyjnym, prowadzącym do gwałtownego rozwoju perinatologii, nadrzędnym celem tej gałęzi nauki staje się minimalizowanie możliwych powikłań matczyńskich oraz płodowych, a co za tym idzie

- poprawa wyników maczyno- płodowych. Dodatkowym, niezwykle ważnym, aspektem poprawy wyników perinatalnych jest próba dążenia do porodu, który subiektywnie, przez pacjentkę i towarzyszącą jej bliską osobę, oceniany pozytywnie. Można to osiągnąć między innymi dzięki wdrożeniu procedury preindukcji i indukcji porodu, która zaliczana jest aktualnie do najpowszechniej stosowanych interwencji położniczych w światowym standardzie opieki okołoporodowej. Postępowanie to, podejmowane jest w celu minimalizowania możliwych powikłań zarówno maczynych, jak i płodowych, a jej nadrzędnym celem jest poprawa wyników perinatalnych. Temat bezpiecznej, skutecznej i efektywnej indukcji porodu pozostaje przedmiotem szerokiej dyskusji wśród położników. Dlatego też, niezmiernie cieszy mnie, że temat preindukcji i indukcji porodu jest przedmiotem recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza Wojciecha Flisa dotyczy porównania dwóch najbardziej popularnych oraz najczęściej stosowanych schematów indukcji oraz preindukcji porodu. Autor porównał skuteczność kliniczną schematu preindukcji i indukcji porodu z zastosowaniem cewnika Foley'a oraz schematu preindukcji i indukcji porodu z zastosowaniem doustnych analogów prostaglandyny E1.

Niewątpliwie, temat pracy uważam za niezwykle aktualny, ważny, a przede wszystkim, za istotny klinicznie.

Recenzowana rozprawa doktorska ma formę liczącej 90 stron monografii podejmującej oryginalną pracę naukową. Rozprawa przygotowana jest w sposób bardzo spójny oraz staranny. Składa się z typowych (zgodnych z wymogami redakcyjnymi) rozdziałów: Wstęp, Cele i hipotezy badawcze, Metodologia, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie w języku polskim oraz angielskim, Bibliografia oraz Załączniki. Zawiera 2 ryciny oraz 19 tabel.

Wstęp stanowi spójne oraz aktualne wprowadzenie do podjętego tematu badawczego. W początkowych podrozdziałach wstępu, Autor przedstawia wprowadzenie do tematu z wyszczególnieniem zagadnień epidemiologicznych dotyczących indukcji porodu. Dalsze części wstępu poświęcone są gruntownej analizie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego zarówno histologii szyjki macicy, jak również biochemii oraz biologii molekularnej procesów jej dojrzewania.

Ogół zmian zachodzących w trakcie dojrzewania szyjki macicy, w światowej literaturze, opisywany jest jako zespół wieloczynnikowych procesów, które podlegają wielopoziomowej regulacji biologicznej. Autor dokładnie i skrupulatnie poddaje analizie większość procesów biochemicznych zachodzących w trakcie przemian okołoporodowych szyjki macicy, z wyszczególnieniem czynników regulacyjnych na najbardziej złożonym poziomie. Należy zdecydowanie podkreślić, że podrozdziały opisujące dojrzewanie szyjki macicy sporządzone są niezwykle szczegółowo i merytorycznie w oparciu o najnowszą literaturę. Dodatkowo, biorąc pod uwagę dotychczasowy dorobek naukowy Doktoranta, można stwierdzić, że posiada On gruntowną wiedzę dotyczącą biochemii szyjki macicy. Tak dokładna analiza powyższych zagadnień jednoznacznie przemawia za gruntownym przygotowaniem merytorycznym Autora do podjętego tematu badawczego. Końcowe podrozdziały wstępu opisują aspekty preindukcji i indukcji porodu w ujęciu bardziej klinicznym, z wyszczególnieniem skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania możliwych metod indukcji porodu.

Rozdział pt. „Cele i hipotezy badawcze” Autor trafnie opisuje (a także uzasadnia) temat podjętego badania, z jednoczesnym szczegółowym opisem hipotez badawczych oraz celów. Ponieważ Autor analizuje wiele aspektów indukcji oraz preindukcji porodu, cele badawcze podzielone zostały na pierwszorzędowe oraz

drugorzędowe. Taka organizacja rozdziału pozwala zapoznać się z tokiem myślenia Autora, a także spójnie klasyfikuje treść rozprawy.

Rozdział „Metodologia” stanowi bardzo skrupulatne odtworzenie prowadzonego badania. Badanie miało charakter jednoośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego badania, które przeprowadzono w Oddziale Położniczo-Ginekologicznym Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku, COPERNICUS Podmiot Leczniczy Spółka z o.o. w terminie 10.11.2023 – 15.02.2024 r. Badanie uzyskało aprobatę komisji Komisję Bioetyczną (opinia nr KB – 46a/23) działającą przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku.

Grupę badawczą stanowiło 200 pacjentek (po 100 pacjentek w każdej grupie) posiadających wskazania do indukcji i preindukcji porodu. Z zachowaniem zasad randomizacji 1:1, przydzielono 100 pacjentek do grupy otrzymującej poddanej preindukcji i indukcji porodu cewnik Foley’a (metoda mechaniczna) oraz 100 pacjentek do grupy poddanej preindukcji i indukcji porodu doustnymi analogami prostaglandyny E1 (metoda farmakologiczna). Każda z pacjentek, biorąca udział w badaniu, wyraziła pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu.

Autor szczegółowo opisał sposób procedowania każdego z badanych schematów preindukcji i indukcji porodu, a także następne etapy procesu indukcji porodu z zastosowaniem dożylnego wlewu z oksytocyną. W następnych akapitach, Doktorant szczegółowo opisał sposób oraz rodzaj pozyskiwanych danych badawczych. W podrozdziale „Analiza statystyczna danych” opisał prawidłowo wykorzystane testy statystyczne. Podsumowując, autor skrupulatnie opisał metodykę badań, zastosowane narzędzia badawcze oraz przebieg badania – metodologię przeprowadzonego badania uważam za w pełni adekwatną.

Rozdział „Wyniki” składa się z 18 tabel podsumowujących uzyskane wyniki. Pod każdą z tabel znajduje się także opis wyników. Zastosowany podział zdecydowanie ułatwia lekturę oraz zapoznanie się z wynikami. Tabele sporządzone są bardzo przejrzyste i czytelnie. Każda z tabel ocenia inną zmienną. Początkowe tabele (Tabela 2, 3 oraz 4) przedstawiają porównywane grupy pod względem charakterystyki demograficznej i klinicznej. Następne tabele, w sposób niezwykle szczegółowy, opisują porównywane grupy pod względem konkretnych, badanych zmiennych takich jak: odsetek porodów pochwowych oraz cięć cesarskich (z uwzględnieniem wskazań do cięcia cesarskiego), odsetek porodów w konkretnych (założonych w projekcie badania) ramach czasowych, czas poszczególnych stadiów porodu, okołoporodowa utrata krwi, stosowanie śródporodowego znieczulenia, obrażenia dróg rodnych powstałe w trakcie porodu, stan urodzeniowy noworodka, gazometria krwi tętniczej itd.

Należy podkreślić, że Autor bada oraz ocenia wiele zmiennych związanych z preindukcją i indukcją porodu, co niewątpliwie podnosi wartość merytoryczną rozprawy. Pragnę także zwrócić uwagę, że oceniono nie tylko parametry skuteczności stosowanych protokołów indukcji i preindukcji porodu, lecz także zmienne opisujące bezpieczeństwo stosowania danego protokołu (np. ocena stanu urodzeniowego noworodka, utrata krwi lub konieczność podejmowania dodatkowych działań położniczych).

W oparciu o przeprowadzone badanie Autor wysnuł ważne wnioski kliniczne. Po pierwsze, wykazał on, że oba protokoły indukcji porodu - z użyciem metod mechanicznych (oparty na jednobalonowym cewniku Foley'a) oraz farmakologicznych (oparty na doustnym Mizoprostolu) wykazują taką samą skuteczność kliniczną. Drugi i równie ważny wniosek, to, że zastosowanie badanych

schematów indukcji porodu nie zwiększa odsetka cięć cesarskich, a także nie prowadzi do zwiększenia odsetka zakończenia ciąży cięciem cesarskim z powodu braku postępu porodu lub z powodu zagrażającej zamartwicy płodu. Protokół indukcji porodu z użyciem metod farmakologicznych (Mizoprostol), w porównaniu do protokołu indukcji porodu z użyciem metody mechanicznej (cewnik Foley'a) doprowadzał do szybszego porodu, który częściej wystąpił w ciągu 24 godzin, podczas gdy protokół indukcji porodu z użyciem metod mechanicznych (cewnik Foley'a) oraz protokół oparty na metodzie farmakologicznej (doustny Mizoprostol) tak samo skutecznie prowadził do dojrzewania szyjki macicy. Zastosowanie badanych protokołów indukcji porodu nie zwiększyło odsetka pochwowych porodów zabiegowych. Stosowanie zarówno cewnika Foley'a, jak i doustnego Mizoprostolu w preindukcji i indukcji porodu cechowało się wysokim profilem bezpieczeństwa klinicznego

Dyskusja niewątpliwie jest atrybutem rozprawy. Rozdział ten został gruntownie przemyślany i rzeczowo napisany. W dyskusji, Autor bardzo trafnie analizuje i interpretuje uzyskane wyniki badawcze oraz porównuje je z aktualną literaturą i doświadczeniem klinicznym. Wartością dodaną jest także analiza uzyskanych danych w kontekście satysfakcji porodowej pacjentek (np. analiza dotycząca odsetków stosowania analgezji śródporodowej).

Warto podkreślić, że w końcowych akapitach dyskusji, Autor rzetelnie przedstawia możliwe ograniczenia badania, co niewątpliwie świadczy to o dojrzałości naukowej Doktoranta.

Na podstawie uzyskanych wyników oraz przeprowadzonej dyskusji, Autor sformułował 6 wiążących wniosków, które są w pełni spójne z celami rozprawy.

Bibliografia manuskryptu jest aktualna, tematycznie prawidłowo dobrana, posiada prawidłowy format i składa się z 244 anglojęzycznych publikacji. Cytowania poszczególnych pozycji zostały prawidłowo rozłokowane w manuskrypcie. Streszczenia (w języku polskim oraz angielskim) spójnie odzwierciedlają treść rozprawy.

Recenzowaną rozprawę doktorską oceniam jako bardzo wartościową pracę naukową opartą o gruntownie przemyślany i przeprowadzony projekt badawczy. Pragnę zaznaczyć, że praca posiada znaczne implikacje kliniczne, a uzyskane wyniki (oraz wyciągnięte wnioski) mogą niewątpliwie przełożyć się na codzienną praktykę położniczą.

**Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Wojciecha Flis stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a lek. Wojciech Flis wykazał się znaczną wiedzą teoretyczną w dyscyplinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań. Mając powyższe na uwadze, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Wojciecha Flisa do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej, co motywuje wysokim poziomem merytorycznym rozprawy, rzeczowymi implikacjami klinicznymi oraz dużym dotychczasowym dorobkiem naukowym Doktoranta.**

*Małgorzata Dębska*

Prof. dr hab. med. Małgorzata Dębska  
Specjalista Położnictwa, Ginekologii i Perinatologii  
PWZ 9895664  
Diploma in Fetal Medicine  
FMF 67150