

Ocena osiągnięcia naukowego zatytułowanego: „Wybrane wartości referencyjne w echokardiografii płodowej dla populacji polskiej” lek. med. Oskara Sylwestrzaka

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez lek. med. Oskara Sylwestrzaka jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych jest zbiorem czterech prac opublikowanych w latach 2018-2021. W trzech z nich Kandydat jest pierwszym i korespondencyjnym a w jednej pracy drugim autorem, co świadczy o wiodącym jego udziale w powstawaniu osiągnięcia. Do zbioru prac przedstawionych w celu uzyskania stopnia doktora należą publikacje o łącznym współczynniku wpływu IF 5,42 oraz punktacji MEiN równej 168 pkt. Autor przedstawił do oceny następujące prace:

1. Sylwestrzak O, Respondek-Liberska M. Echocardiographic methods of fetal heart size assessment-heart to chest area ratio and transversal heart diameter. *Prenatal Cardiology*. 2018;(1):20-23. doi: 10.1515/pcard-2018-0003 (MNiSW 8).
2. Sylwestrzak O, Słodki M, Respondek-Liberska M. Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow. *Prenatal Cardiology*. 2019;(1):17-19. doi:10.5114/pcard.2019.92713 (MNiSW 40).
3. Sylwestrzak O, Nowakowska A, Murlewska J, Respondek-Liberska M. Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation. *Kardiol. Pol.* 2021;79(11):1245-1250. doi: 10.33963/KPa2021.0119 (IF 3.108, MNiSW 100).
4. Murlewska J, Sylwestrzak O, Respondek-Liberska M. Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term. *Birth Defects Res.* 2021 Jan 1;113(1):55-62. doi: 10.1002/bdr2.1828. (IF 2.344, MNiSW 20).

Wyniki badań klinicznych przedstawionych w powyższym zbiorze prac stanowiących osiągnięcie naukowe Doktoranta dotyczyły próby opracowania norm własnych i wartości referencyjnych szeregu parametrów ocenianych w czasie wykonywania badania echokardiograficznego płodu. Wszystkie przedstawione

badania miały charakter retrospektywnej analizy danych i zostały wykonane w Zakładzie Kardiologii Prenatalnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Na wykonanie tych badań uzyskano w każdym przypadku zgody odpowiedniej Komisji Bioetycznej.

Tematyka przedstawionych do oceny wyników badań własnych Doktoranta stanowi uzupełnienie lub rozwinięcie opracowanych dotychczas wartości referencyjnych parametrów biometrycznych stosowanych w echokardiografii perinatalnej dla polskiej populacji. Dwie pierwsze publikacje: "Echocardiographic methods of fetal heart size assessment-heart to chest area ratio and transversal heart diameter" oraz "Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow" są w zasadzie powtórzeniem badań i wyników przedstawionych w pracy Respondek i wsp. (1992) zatytułowanej "2D echocardiographic assessment of the fetal heart size in the 2nd and 3rd trimester of uncomplicated pregnancy Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;44:185-8.M Respondek, A Respondek, J C Huhta, J Wilczynski, doi: 10.1016/0028-2243(92)90096-h, w której Autorzy oceniali dokładnie te same parametry biometryczne, czyli współczynnik pola powierzchni przekroju serca do pola powierzchni przekroju klatki piersiowej płodu (HA/CA) oraz wymiar poprzeczny serca płodu (AP) w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Doktorant w komentarzu do uwzględnionej w osiągnięciu naukowym publikacji wskazuje, że cytując: „zaproponowane połączenie użycia dwóch metod oceny wielkości serca płodu w dosyć prosty sposób pozwoli na odróżnienie kardiomegalii bezwzględnej (prawdziwej tj. serce płodu jest powiększone) od kardiomegalii względnej (zależnej od uciśnięcia klatki piersiowej płodu w przebiegu np. małowodzia, wad układu kostnego, opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego)”

Niezrozumiałym jest na jakiej podstawie wyciąga takie wnioski jeżeli-jak to wynika z tekstu- nie były oceniane wybrane parametry u płodów z podejrzeniem takiej wady. Autor nie wyjaśnia dlaczego w tej pracy nazwał wymiar poprzeczny serca płodu skrótem „AP”. W języku angielskim wymiar poprzeczny nazywany jest „Transverse



diameter" ze skrótem np. „TD” czy „FHTD” od Fetal-Heart Transverse-Diameter”. Skrót „AP” używany w metodyce i wynikach tej pracy sugeruje, że chodzi tu raczej wymiar przednio-tylny, bo skrót „AP” w publikacjach anglojęzycznych oznacza najczęściej „Antero-Posterior”. Na stosownej rycinie w przedstawionej pracy jest przykład pomiarów serca w wymiarze poprzecznym w osi krótkiej z oznaczeniem strzałki „AP”.

W omówieniu tej pracy brakuje też komentarza dla kryteriów wykluczenia z grupy badanej grupy „zdrowych” płodów. Wiadomo, że szansa wykrycia wady serca płodu pomiędzy 15-20 tygodniem jest znacznie mniejsza niż w późniejszej ciąży, a wada serca może ujawnić się dopiero po 25-tygodniu. Jeżeli badanie ECHO serca płodu było wykonywane tylko jeden raz (tak pisze Autor) dla przykładu w 16-tym tygodniu ciąży, to brakuje komentarza, w których tygodniach ciąży to badanie miało miejsce. Jeżeli inne płody były badane co najmniej dwa razy w różnych tygodniach ciąży, to brakuje informacji i komentarza odnoszącego się do ważnego metodologicznie pytania: którego z tych ewentualnych badań pomiary analizowano w każdym przedziale kolejnych tygodni II i III trymestru ciąży?

Druga praca Doktoranta uwzględniona w osiągnięciu naukowym zatytułowana: „Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow” dotyczy opracowania wartości referencyjnych dla parametru określanego jako „maksymalna prędkość przepływu w żyłach płucnych”. Do analizy zostało włączonych 184 zdrowych płodów pomiędzy 18 a 36 tygodniem ciąży. Autor nie wykazał przydatności diagnostycznej tego parametru i jak podkreślił w komentarzu „Prawidłowa interpretacja uzyskanego pomiaru PVs Vmax wymaga indywidualnego podejścia oraz analizy całościowej danego przypadku”. Nie wiadomo tutaj dokładnie co oznaczają określenia „indywidualnego podejścia” i „analizy całościowej” wzięte raczej z mowy potocznej niż z języka nauki.

Trzecia praca Doktoranta zatytułowana „Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation” dotyczyła opracowania wartości referencyjnych dla częstości akcji serca



płodu (FHR) przy pomocy pomiarów wykonywanych nie w sercu, ale w tętnicy pępowinowej. Nomogramy opracowane zostały na podstawie badania echokardiograficznego w grupie 258 zdrowych płodów. Doktorant zasugerował, że opracowane nomogramy wykorzystujące pomiar częstości akcji serca płodu w tętnicy pępowinowej pozwalają na wykrycie, cytując: „subtelnych odchyień od normy, które w każdym przypadku należy kontrolować”. Nie jest jasnym jednak o jakie odchylenia może chodzić i jaka byłaby użyteczność włączenia tego badania do rutynowej diagnostyki prenatalnej. Nie wiadomo dlaczego uwzględniono dane z pomiaru parametru FHR tylko dla ciąż z przedziału 18-28 tygodni.

Kolejne zdziwienie budzi fakt, że tylko <50% ciężarnych (258 z 763) z bazy danych autorów miało zmierzoną FHR. Wyłączenie ponad połowy badanej grupy z oceny FHR powoduje powstanie relatywnie wysokiego ryzyka tzw. „selection bias”, czyli nieobiektywnego doboru przypadków dla całej grupy analizowanych płodów. Niestety, Autor przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego nie odnosi się w swoim komentarzu do tego istotnego metodologicznie zagadnienia.

Należy w tym miejscu podkreślić, że od wielu lat diagnostyka rytmu serca w praktyce położniczej jest zwykle wykonywana za pomocą echokardiografii M-mode i przy wykorzystaniu Dopplera pulsacyjnego, a od III trymestru ciąży przede wszystkim w kardiotokeografii. Wiadomo również, że nie wszystkie zmiany/zaburzenia rytmu serca płodu są wychwytywane metodami echokardiograficznymi. Zabrakło komentarza Doktoranta i jego odniesienia nie tylko do wymienionych wyżej, ale też i innego znanego faktu, że najgroźniejsze i niekiedy letalne zaburzenia rytmu serca występują podczas pozornie normalnych ciąż, w których zarówno częstość akcji serca jak i rytm pracy tego narządu pozostają długo w granicach normy.

W ostatniej przedstawianej w osiągnięciu naukowym publikacji zatytułowanej: "Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term" przedstawiono wyniki oceny parametru MPA czyli szerokości głównego pnia tętnicy płucnej płodu mierzonej w śródpiersiu płodu w trzecim



trymestrze ciąży. Do badania włączono 238 zdrowych płodów, u których wykonano pomiary szerokości MPA. Na podstawie skonstruowanych nomogramów Autor wyciągnął wniosek, że obecność poszerzenia MPA w śródpiersiu płodu w przypadku niektórych przewodozależnych wad serca może sugerować nieprawidłowy rozwój tkanki płucnej płodu i stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy.

Pomimo niewątpliwych elementów nowatorskich zawartych w recenzowanym zbiorze publikacji Doktoranta z obowiązku recenzenta muszę podkreślić, że Autor nie przedstawił spójnej i krytycznej interpretacji koncepcji osiągnięcia, w tym wzajemnego powiązania poszczególnych prac. Pojawia się wrażenie, że wszystkie publikacje wchodzące w skład cyklu są scharakteryzowane dość pobieżnie bez podania silnych i słabych stron wyników badań. Stawia to recenzenta w trudnej sytuacji, gdyż zmusza do odgadywania intencji Doktoranta i szukania powiązań pomiędzy poszczególnymi pracami.

Dorobek Doktoranta, jak sam podaje, obejmuje publikacje naukowe o łącznym współczynniku wpływu $IF = 15.3$. Niestety, w przedstawionej do oceny dysertacji nie znalazłem rozdziału poświęconego analizie bibliometrycznej publikacji Kandydata ani żadnego wykazu prac naukowych potwierdzonych przez Bibliotekę Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Brak ten uniemożliwia rzetelną ocenę wkładu i dorobku naukowego Doktoranta i jest istotnym zaniedbaniem Kandydata, które moim zdaniem wymaga uzupełnienia przed ostatecznym opublikowaniem proponowanej dysertacji.

Osobnym zagadnieniem, które należałoby uwzględnić przed publikacją recenzowanego osiągnięcia naukowego jest dobór zbyt wielu, bo liczących aż 151 pozycji piśmiennictwa. Zacytowane zostały one w niezwykle skromnym, obejmującym zaledwie 2 i pół strony maszynopisu wstępie omawiającym problem naukowy podjęty przez Doktoranta. Rozsądne byłoby ograniczenie liczby cytowań do najważniejszych i przełomowych publikacji.

Niezrozumiałe jest uwzględnienie niektórych artykułów, których treść odbiega od zasadniczego tematu prac przedstawionych przez Doktoranta. Przykładem są



choćby prace wskazane w zakresie cytowania w oznaczone numerami 147-151, które w żadnym stopniu nie dotyczą płodowej echokardiografii. Ponadto w mojej opinii nie uzasadniają przekonania Autora o słuszności jego twierdzeń, to znaczy o konieczności wprowadzania nowych regionalnych norm dla różnych elementów badania ultrasonograficznego serca płodu. I tak w szczególności praca nr 147 dotyczy „Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies.”, czyli związanych z rasą zmienności wzrastania płodów w czterech różnych grupach ciężarnych. Praca nr 148 zatytułowana jest „A contemporary amniotic fluid volume chart for the United States: The NICHD Fetal Growth Studies-Singletons” i dotyczy oceny objętości płynu owodniowego, co nie ma nic wspólnego z badaniami USG serca płodu. Co więcej pierwszy wniosek z tej pracy, jeżeli odnieść go do badania serca płodu w ultrasonografii zaprzecza wprost przekonaniu Autora o konieczności dalszych szczegółowych badań, cytując: „Sonographic amniotic fluid volume estimates vary by racial/ethnic group, but the absolute differences appear to be small and may not be clinically significant.”

Cytowana pod nr 149 publikacja zatytułowana „Fat and fat-free mass index references in children and young adults: assessments along racial and ethnic lines” dotyczy w sposób oczywisty oceny tkanki tłuszczowej u dzieci i młodocianych i również w żaden sposób nie wspiera przekonania Doktoranta o konieczności wprowadzania nowych norm populacyjnych.

Kolejną w tej grupie jest praca zacytowana jako nr 150. Jej tytuł to „Racial/Ethnic-Specific Reference Intervals for Common Laboratory Tests: A Comparison among Asians, Blacks, Hispanics, and White” a wyniki dotyczyły “zwykłych” testów laboratoryjnych, a nie standardów badania USG serca płodu w ciąży. Ostatnia z cytowanych prac ma nr 151 i jest zatytułowana „Ethnic differences in the link between insulin resistance and elevated ALT.” Praca ta przedstawia wyniki badań związanych z insulinopornością i ekspresją aminotransferazy alaninowej w różnych grupach etnicznych. Pojawia się zasadnicze pytanie jaki mają związek tak nieprawidłowo



zacytowane publikacje z ewentualnymi różnicami populacyjnymi w zakresie norm budowy serca ocenianej w ciąży czy ewentualnej zmienności w częstości akcji serca płodu?

Analiza piśmiennictwa przedstawionego przez Autora osiągnięcia zawiera również szereg niejasności i błędów. Na stronie 9 w rozdziale 2. zastosowano określenie „Wykaz dotychczasowego piśmiennictwa”- nie jest jasne co oznacza słowo „dotychczasowego”- pojęcie to sugeruje, że zacytowano wszystkie opublikowane do tej pory (dla przykładu: do maja 2022r.) prace z danego tematu, co oczywiście nie jest prawdą. Nie wiadomo też czy słowo to odnosi się to opublikowanych prac grupy niezwiązanych ze sobą Autorów i jakie były kryteria selekcji tych prac do cytowania. Ponadto należy unikać cytowania pełnych publikacji podręcznikowych takich jak dla przykładu: 5. „Respondek-Liberska M. Echokardiografia i Kardiologia płodu. Makmed, Gdańsk, 1998. 6. Respondek-Liberska M. Kardiologia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych. Czelej, Lublin, 2006.”. Jeżeli jednak już cytowana jest taka pozycja to w cytowaniu należy podać rozdział i strony na których znajdują się informacje przydatne do wsparcia tezy Autora dysertacji.

Prawidłowe cytowanie stron z pozycji podręcznikowej lub z monografii widoczne jest dla przykładu w cytowaniu tej samej publikacji Yagel i wsp. (poz.88 i 89). Tu z kolei brakuje miejsca wydania publikacji w wydawnictwie CRC Press. Podobna uwaga odnosi się do cytowania pozycji 90-91-92. Szereg innych pozycji na przykład 31 i 32 jest również nieprawidłowo cytowanych - brak pełnych danych bibliograficznych np. numerów stron.

W przedstawionym do oceny osiągnięciu naukowym uwzględnione zostały oświadczenia i zgody wszystkich współautorów prezentowanych publikacji. Z oświadczeń tych wynika, że udział współautorów w przygotowaniu prac obejmował opracowanie koncepcji pracy, zbieranie i interpretację wyników badań oraz krytyczny i merytoryczny nadzór nad publikacjami. Do przedstawionego osiągnięcia naukowego dołączono zgody komisji bioetycznych na przeprowadzenie badań. Dodatkowo

zamieszczone zostały kompletne tłumaczenia z języka angielskiego na język polski prezentowanych prac naukowych wraz z ich oryginalnymi wydrukami. Przedstawione prace zostały opatrzone przez Doktoranta komentarzem. Oba streszczenia w języku polskim i angielskim są poprawne, ale w mojej opinii zbyt krótkie jak na dysertację na stopień doktora nauk medycznych i nie obejmują w całości istoty wykonanych badań i otrzymanych wyników.

W komentarzu do cyklu opublikowanych prac można dostrzec znaczącą liczbę istotnych błędów stylistycznych czy językowych. Autor nie ustrzegł się szeregu dziwnych określeń, których wybrane przykłady przytaczam poniżej.

1. Kilkukrotne zastosowanie pojęcia „grupa badawcza”. Zapewne chodzi o grupę badaną, czyli ciężarne i płody, a nie o zespół lekarzy wykonujący badania ultrasonograficzne.
2. Zbyt częste stosowanie terminu „stworzenie nomogramów”. Określenie „stworzyć” nie jest w tym przypadku adekwatne, gdyż z definicji oznacza powstanie czegoś z niczego; można mówić raczej o „opracowaniu” lub o „zbudowaniu” nomogramów na podstawie analizy określonych zmiennych.
3. Stylistycznie niepoprawne i trudne do zrozumienia stwierdzenia, takie jak na przykład na s.6, cytuję: „Opracowywane są normy dla płodowych przepływów wewnątrzsercowych [63-68] z uwzględnieniem nie tylko prędkości samego przepływu, ale również jego czasu [69-75].”-niezrozumiałe określenia to „przepływy wewnątrzsercowe”-nie wiadomo dokładnie co to takiego? Ponadto nie wiadomo do jakiego pojęcia nazwanego „jego czasu” odnosi się Autor, nie wiadomo również co rozumie przez słowo „prędkość”? –dla przykładu „prędkość” w fizyce oznacza zmienną wektorową, a nie liczbową. Pisząc o pomiarach ruchu czy przepływu krwi w naczyniach lub w sercu należy raczej używać pojęcia „szybkość”.
4. s.6: „Publikacje z zakresu kardiologii prenatalnej dotyczyły często różnych patologii [109- 142], a zatem mogły służyć jako element tzw. prewencji wtórnej.”-nie wiadomo

o co tutaj chodzi, -w jaki sposób „publikacje”, a nie ich wyniki czy wnioski z tych publikacji mogą służyć „prewencji wtórnej”?

5. s.6- Autor dysertacji twierdzi tutaj, cytując: „Obecnie w dalszym ciągu należy pamiętać o istotności nie tylko opracowywania nowych parametrów echokardiograficznych u płodów oraz ich norm, ale również o ciągłej weryfikacji już istniejących.”- nie wiadomo skąd się wzięło to przekonanie i co to znaczy „należy pamiętać” czy „ciągłej weryfikacji”? Ponadto Autor nie podaje danych czy publikacji potwierdzających taką konieczność i nie ma też żadnych wskazówek co do tego na przykład jak często należałoby taką weryfikację norm przeprowadzać, kto miałby to robić i jak takie nowe dane interpretować jeżeli stwierdzono by istotne różnice w porównaniu z poprzednio wykorzystywanymi normami.

6. s.7: zbyt długie i niepoprawne stylistycznie zdanie, cytując: „Podjęcie próby stworzenia wartości referencyjnych dla poszczególnych populacji lub subpopulacji (w tym przypadku dla populacji polskiej) biorąc pod uwagę różnice w: pochodzeniu, regionie geograficznym zamieszkania, etniczności, otaczającym środowisku i klimacie, czy chociażby coraz to nowszym sprzęcie diagnostycznym, wydaje się być konieczne biorąc pod uwagę liczne doświadczenia [147-151]”. Takie długie i wielokrotnie złożone zdania są kompletnie niezrozumiałe i wymagają przeredagowania.

W podsumowaniu recenzji należy stwierdzić, że wszystkie wymienione przeze mnie uwagi należy potraktować jako głos w dyskusji o uzupełnieniu komentarza Autora o szereg istotnych informacji, a także o redakcyjnej korekcie pracy, a nie jako krytykę metodologii czy wyników badań klinicznych przedstawionych w ocenianej dysertacji. Wartość merytoryczna prac wchodzących w skład cyklu została potwierdzona przez ich publikację w czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu. Z pewnością można też stwierdzić, że Doktorant posiada w swoim dorobku cykl tematycznie powiązanych artykułów, które wnoszą znaczący wkład w rozwój uprawianej dyscypliny naukowej.

Alen

Z wymienionych powodów uważam, że przedstawione do mojej oceny osiągnięcie naukowe lek. med. Oskara Sylwestrzaka spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i może stanowić podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Zwracam się więc do Wysokiej Rady Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi o dopuszczenie Autora przedstawianego mi do oceny osiągnięcia naukowego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Lublin, 22.09.2022r.

Prof.dr hab.Artur Czekerowski

I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

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