

Recenzja
Wniosek o wyrażenie
Prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska
Prodziekan
Wydziału Lekarskiego
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
w Szczecinie

Dr hab. Beata Łoniewska, prof. PUM

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Pomorski Uniwersytet Medyczny

w Szczecinie

Szczecin, 12.05.2023 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej pani lek. Agnieszki Witulskiej-Alagöz

p.t.: „ Pain in neonates”

wykonanej pod kierunkiem dr hab. Iwony Sadowskiej-Krawczenko,
prof. Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
w Klinice Neonatologii Collegium Medicum w Bydgoszczy

Formalny opis rozprawy

Rozprawa doktorska lek. Agnieszki Witulskiej -Alagöz obejmuje 116 stron maszynopisu w języku angielskim i ma układ typowy dla prac doktorskich. Rozpoczyna się spisem zastosowanych skrótów, po którym występuje Wstęp opisujący w sposób ogólny zagadnienie bólu u noworodków. W kolejnych rozdziałach przedstawiono skale stosowane do oceny bólu oraz sposoby prewencji i leczenia bólu w okresie noworodkowym. Ogólny cel pracy- ocena użyteczności stosowania monitora NIPE w ocenie bólu u noworodków, został uszczegółowiony w dwóch opisowych punktach. Po jednostronicowym przedstawieniu celów pracy na kolejnych 8 stronach następuje opis Materiału i Metod, który zawiera 5 podrozdziałów. Wyniki (38 stron) zaprezentowano w 10 podrozdziałach, przy czym ostatni jest ich podsumowaniem. Dla uzyskania lepszej przejrzystości wyniki badania przedstawiono w 25 tabelach i na 13 rycinach. Dyskusja liczy 9 stron, a po niej umieszczono jednostronicowy wykaz wniosków. Kolejne 4 strony obejmują streszczenie w języku angielskim i polskim (po 2 strony). Spis piśmiennictwa obejmuje 217 pozycji literaturowych ułożonych w porządku alfabetycznym. Rozprawa kończy się spisem 14 rycin i 29 tabel. Do rozprawy dołączono 3 zdjęcia dokumentujące monitorowanie bólu u noworodków przy użyciu monitora NIPE oraz pozytywną opinię Komisji Bioetycznej.

Ocena merytoryczna

Temat badania, którego podjęła się doktorantka jest bardzo ciekawy i ciągle aktualny. Z problemem rozpoznania bólu u naszych pacjentów - noworodków, szczególnie tych niedojrzałych spotykamy się na co dzień. Stosowanie różnych skal behawioralnych służących temu celowi jest wymagające nie tylko czasowo, ale też wymaga doświadczenia w pracy z tak małymi dziećmi. O ile jesteśmy w stanie przewidzieć wystąpienie reakcji bólowej w odpowiedzi na bodziec typu intubacja, odbarczenie odmy, zakładanie dojścia dożylnego i w porę wdrożyć odpowiednie postępowanie przeciwbólowe, to rozpoznanie bólu ostrego przedłużonego, czy monitorowanie skuteczności zastosowanego leczenia nastęrcza już duże trudności. Znalezienie wiarygodnej, prostej i nieobciążającej metody jest ciągle wyzwaniem badawczym. Od kilku lat dostępny monitor bólu NIPE zyskuje coraz większą popularność, ale dotychczasowe wyniki badań z jego użyciem nie dały jasnej odpowiedzi na bardzo praktyczne pytania: czy jest wiarygodną metodą dla noworodków niedojrzałych, szczególnie skrajnie niedojrzałych, które są najbardziej narażone na ból ostry przedłużony oraz związany z wykonywanymi procedurami? w jaki sposób interpretować uzyskane wyniki pomiarów w tej grupie pacjentów? czy występująca u nich mniejsza zmienność rytmu serca na pewno nie jest częściowo wynikiem ich niedojrzałości? czy granica rozpoznania bólu przy użyciu NIPE powinna być taka sama dla wszystkich dzieci bez względu na ich etap rozwoju? Dzięki podjętemu badaniu doktorantka w znaczny sposób przybliżyła nas do uzyskania odpowiedzi na część z powyższych pytań.

Wstęp jest bardzo dobrym omówieniem zagadnień leżących u podstawy przeprowadzonych badań. Zwrócono uwagę na intensywny rozwój neonatologii w ciągu ostatnich 30-40 lat i w konsekwencji stosowanie szeregu generujących ból procedur, a także rozwój świadomości odczuwania bólu przez niedojrzałe dzieci wśród personelu medycznego. W obszerny sposób omówiono definicję i rodzaj występującego bólu u noworodków i jego konsekwencje. W kolejnych dwóch rozdziałach skupiono się na przedstawieniu możliwości rozpoznania oznak bólu oraz jego profilaktyki i leczenia. Powyższe zagadnienia zostały omówione bardzo dokładnie i wyczerpująco. W obszernej tabeli przedstawiono wszystkie skale stosowane do oceny natężenia bólu u noworodków z zaznaczeniem, w jakich sytuacjach lub w jakim rodzaju bólu powinny być użyte i dla jakiej grupy wiekowej dzieci. W sposób graficzny przedstawiono drabinę stosowania metod i leków analgetycznych.

Ponieważ wszystkie omawiane zagadnienia dotyczą problemu bólu uważam, że powinny zostać

opisane jako jeden rozdział (Wstęp) z wyodrębnieniem poszczególnych podrozdziałów.

Główny **cel badawczy** został poprawnie sformułowany i sprecyzowany w dwóch szczegółowo omówionych punktach.

Materiał i metody zostały dokładnie opisane w pięciu podrozdziałach, ale w sposób ogólny, a część szczegółowych informacji jak np. liczba włączonych do badania dzieci, charakterystyka pacjentów zostały przedstawione w rozdziale Wyniki. Stwarza to pewne trudności w zorientowaniu się np. dlaczego 25 pacjentów wymagających wentylacji i 15 z procedurą mogącą wywołać ostry ból to łącznie 30 pacjentów grupy eksperymentalnej. W części Materiał i metody brak również informacji o liczbie włączonych do badania wcześniaków z uwzględnieniem ich stopnia niedojrzałości. Te informacje pojawiają się dopiero w rozdziale Wyniki na str. 57 (tabela 17), a dobrze byłoby je umieścić przy charakterystyce grupy. W kryteriach wykluczenia nie ma informacji na temat ostrej fazy infekcji czy podania surfaktantu (po ilu godzinach od podania surfaktantu dzieci mogły być włączone do badania). Nie przedstawiono również założenia dotyczącego godziny (doby?) życia dzieci, od której mogły zostać włączone do eksperymentu oraz po jakim czasie od bolesnych procedur analizowano wskazania monitora NIPE w badaniu bólu ostrego przedłużonego.

Sposób przedstawienia **wyników** badania jest logiczny i spójny. Najpierw porównano odczyty z NIPE z uzyskanymi pomiarami bólu wg 3 podstawowych wytypowanych w tym badaniu skal obserwacyjnych, potwierdzając dużą wiarygodność monitora w rozpoznawaniu bólu ostrego przedłużonego. Następnie przeprowadzono analizę odczytów NIPE w kontekście płci, wieku płodowego, masy ciała i doby życia, w której przeprowadzono badanie. Wykazano, że u dzieci z bólem ostrym przedłużonym na wartość odczytu z monitora bólu ma wpływ jedynie masa ciała wcześniaków (im większa, tym wyższe wartości NIPEm), natomiast u dzieci z bólem związanym z wykonywaną procedurą – również stopień niedojrzałości (im większa dojrzałość tym wyższe wartości NIPE). W opisie wyników występują dwie nieścisłości. Na str. 61, poniżej tabeli 20 doktorantka napisała, że nie ma istotnej różnicy w odczytach z NIPE w bólu ostrym przedłużonym między noworodkami urodzonymi o czasie, a poszczególnymi grupami wcześniaków, a w tej grupie eksperymentalnej nie brały udziału noworodki donoszone. Druga nieścisłość dotyczy interpretacji $p=0,061$ jako wartości istotnej statystycznie (str. 66, poniżej tabeli 24)- możemy w tym wypadku mówić jedynie o wartości granicznej.

Dyskusja jest dobrze przeprowadzona, świadczy o doskonałej znajomości autorki omawianej problematyki. Nie mniej jednak na początku zawiera dużo informacji, które raczej powinny znaleźć się we wstępie jak np. ponowny opis zastosowanych do oceny bólu metod. Ciekawym wątkiem jest omówienie wpływu różnych sytuacji klinicznych na wskazania monitora NIPE. Warto byłoby odnieść się do tych informacji poprzez dodanie czy takie sytuacje miały miejsce w opisywanym badaniu, czy zostały uwzględnione w kryteriach wykluczenia. Na str. 81 doktorantka przywołała pracę Carnicero i wsp. w której badano między innymi wpływ wieku ciążowego i płci na wartości NIPE- niestety nie podała uzyskanych przez ten zespół wyników, które mogłyby być ciekawe w kontekście przedstawianej pracy. Pozycja ta nie została też umieszczona w piśmiennictwie.

Cennym uzupełnieniem jest opisanie „Limitation of the study”. Prowadzenie badań w tak niejednorodnej grupie noworodków, będących w różnym stanie ogólnym, wymagających stosowania różnych leków jest niezwykle trudne i stwarza duże problemy w interpretacji wyników. Tym bardziej na docenienie zasługuje fakt, że mimo małej grupy badawczej uzyskano tak istotne statystycznie rezultaty.

W **streszczeniu** pracy w języku polskim przy opisie metodyki pojawia się określenie indeks NIPE jako synonim wartości wyświetlanej na monitorze bólu. Zgodnie z metodyką indeks NIPE to procentowa różnica między wartością średnią z kilku pomiarów w ciągu 20 min, a najniższą zarejestrowaną wartością. Ponieważ nie przyznano tej wartości innego skrótu (również w spisie skrótów), używanie określenia indeks NIPE nie jest jednoznaczne.

Poza jednym wspomnianym już wyjątkiem **piśmiennictwo** jest aktualne i właściwie dobrane.

Reasumując stwierdzam, że przeprowadzone badania mają dużą wartość merytoryczną, a wyciągnięte **wnioski** zostały poprawnie sformułowane i odpowiadają celowi pracy.

Ocena metodologiczna

Doktorantka poprawnie sformułowała cele badawcze. Właściwy jest dobór metod i narzędzi badawczych, które stanowiły dobrze dobrane skale behawioralnej oceny bólu u noworodków oraz monitor NIPE. Grupa badana jest bardzo zróżnicowana pod względem dojrzałości, co w tym przypadku jest korzystne. Grupę kontrolną ze względów praktycznych stanowią zdrowe, donoszone noworodki. Choć obie grupy nie są liczne, uzyskano istotne statystycznie różnice i

korelacje, co pozwoliło na wyciągnięcie cennych wniosków. Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione w sposób jasny i przejrzysty za pomocą tabel i wykresów. Sformułowane wnioski odpowiadają postawionym celom badawczym. Dobór pozycji piśmiennictwa jest adekwatny do omawianego problemu i aktualny.

Ocena edytorskiej strony rozprawy

Praca napisana jest poprawnym językiem i bardzo starannie.

Podsumowanie

Powyzsze uwagi i wątpliwości nie wpływają na całościową bardzo dobrą ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy. Lekarka medycyny Agnieszka Witulska-Alagöz wykazała się dobrym przygotowaniem merytorycznym, opanowaniem warsztatu badawczego i analizą uzyskanych wyników badań. Praca ma istotne walory poznawcze.

Rozprawa spełnia wszystkie wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2020r, poz.85 z późn. zm.) i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie Pani Agnieszki Witulskiej -Alagöz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysoką wartość merytoryczną rozprawy wnioskuję o wyróżnienie pracy.

6368103
dr hab. med. Beata Łoniewska, prof. PTM
pediatria neonatolog
tel. 603 950 244

