

**Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego  
w Białymstoku**

---

Białystok, 03.11.2023

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Eweliny E. Kolańskiej-Dams  
pt.: „Wykorzystanie tromboelastometrii do oceny układu hemostazy u noworodków”**

**Rozprawa doktorska uczestniczki studiów doktoranckich  
Collegium Medicum w Bydgoszczy  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu**

**Promotor – prof. dr hab. Ewa Żekanowska**

Zgodnie z klasyczną definicją hemostazy przyjmujemy, że jest to zespół mechanizmów obronnych organizmu, który pozwala utrzymać płynność krwi krążącej i chroni przed utratą krwi w wyniku przerwania ciągłości ściany naczyń krwionośnych. Prawidłowa hemostaza jest wynikiem równowagi pomiędzy czynnikami aktywującymi i hamującymi procesy krzepnięcia. Hemostaza jest procesem ciągłym i złożonym, w którym współistnieją trzy procesy: pierwotna hemostaza, krzepnięcie i fibrynoliza.

U kobiet ciężarnych zmiany w stężeniu aktywności czynników krzepnięcia i fizjologicznych antykoagulantów składają się na obraz nadkrzepliwości, która może być czynnikiem usposabiającym do zakrzepów. Częstość zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oblicza się na 1/1000 ciąż i 2/1000 połogów. W ciąży ryzyko zakrzepicy wzrasta progresywnie, osiągając szczyt we wczesnym okresie po porodzie. Najczęstszym powikłaniem ciążowym zależnym od łożyska jest stan przedrzucawkowy (preeclampsia), który jest odpowiedzialny za uszkodzenie śródbłonna naczyniowego i aktywację układu dopełniacza.

Łożysko jest złożonym organem, który utrzymuje wysoce niezawodną hemostazę i tym samym odpowiada za dobrostan płodu. Znany zjawiskiem w przebiegu ciąży jest wzmożona trombinogeneza, która pojawia się w wyniku obniżonej aktywności inhibitorów krzepnięcia takich jak białko C i inhibitor drogi zależnej od czynnika tkankowego (TFPI). Zmiany związane z uszkodzeniem śródbłonna i zahamowaniem aktywności białka C sprzyjają stanom nadkrzepliwości i skutkują niewydolnością krążenia łożyskowego.

Układ hemostatyczny noworodków charakteryzuje się hiporeaktywnością płytek krwi, zmniejszoną sekrecją ziarnistości  $\alpha$  oraz obniżonym stężeniem i aktywnością czynników II, V, VII, IX, X, XI, XII. U noworodków stężenie większości czynników jest znacząco zmniejszone, a prawidłowe wartości są osiągane w ciągu 2-12 miesięcy po urodzeniu. Noworodki wykazują laboratoryjny fenotyp niedokrzepliwości przy zachowanej równowadze hemostatycznej.

Głównym założeniem i celem rozprawy doktorskiej była ocena procesu hemostazy we krwi obwodowej noworodków urodzonych pomiędzy 28 a 41 tygodniem ciąży z zastosowaniem tromboelastometrii. Doktorantka podjęła się identyfikacji wielu różnych czynników wpływających na przebieg hemostazy (wiek ciążowy, płeć, masa urodzeniowa, punktacja w skali APGAR, występowanie chorób u matki, stężenie hsCRP, liczba płytek krwi, MPV). Z uwagi na powyższe, cel i założenia przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej są niezwykle istotne.

W mojej ocenie, układ pracy jest przejrzysty i zgodny z wymaganiami stawianymi rozprawom doktorskim. Dysertację rozpoczyna spis treści i wykaz skrótów, kolejny rozdział stanowi obszerny wstęp uzasadniający podjęcie tematyki badawczej, kolejno są wyszczególnione cele naukowe pracy, materiały i metody, wyniki i dyskusja oraz piśmiennictwo.

Właściwą treść rozprawy rozpoczyna zwięzłe wprowadzenie, które w sposób syntetyczny i kompleksowy omawia zagadnienia związane z tematem rozprawy doktorskiej. Doktorantka omówiła obecny stan wiedzy na temat procesu hemostazy w warunkach fizjologicznych, u kobiet w ciąży, u noworodków i wcześniaków. Następnie doktorantka opisała szczegółowo metody wiskoelastyczne, do których należą testy tromboelastometryczne i trombograficzne. Metody te służą całościowej ocenie układu krzepnięcia i fibrynolizy. Został we wstępie opisany szczegółowo stosowany system ROTEM wykorzystywany do diagnostyki *in vitro* w badaniach przyłóżkowych (Point of Care) z zakresu hemostazy. Dzięki tej metodzie możliwe jest monitorowanie zaburzeń w układzie zewnątrzpochodnym (EXTEM), w układzie wewnątrzpochodnym (INTEM), zaburzeń powodowanych z udziałem heparyny (HEPTEM), z udziałem fibrynogenu (FIBTEM) czy hiperfibrynolizy (APTEM).

W rozdziale „Materiały i metodyka badań” doktorantka szczegółowo scharakteryzowała grupę badaną składającą się z 60 noworodków (25 chłopców i 35 dziewczynek). Następnie opisana jest cała procedura wykonywania badań tromboelastometrycznych z wykorzystaniem tromboelastometru ROTEM Delta4000.

W rozdziale wyniki doktorantka zamieściła 23 ryciny i 81 tabel, w których porównała badane parametry. Wyniki badań przedstawiono w sposób logiczny, rzetelny, przejrzysty i

konsekwentny, co potwierdza umiejętność Doktorantki do samodzielnego projektowania i prowadzenia prac badawczych. Wszystkie uzyskane wyniki badań zostały opracowane statystycznie z wykorzystaniem programu STATISTICA v.13.3. W dyskusji doktorantka ustosunkowuje się do poszczególnych badanych parametrów i wskazuje na ograniczenia własne dotyczące liczebności grupy wcześniaków i noworodków urodzonych przez matki z nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie przeprowadzonych badań doktorantka wyciągnęła 6 wniosków. W zastawieniu piśmiennictwa znajduje się 158 pozycji, z tego 58 pochodzi z ostatnich pięciu lat. Dysertację zamykają dwa streszczenia – jedno po polsku, a drugie w języku angielskim.

Podsumowując uważam, że przedłożona do recenzji dysertacja jest przemyślaną oraz dobrze zaprojektowaną pracą i zawiera wszystkie wymagane elementy rozprawy doktorskiej. Przeprowadzone przez doktorantkę badania z zakresu hemostazy (proces aktywacji krzepnięcia i formowania stabilnego skrzepu) wykazały, że mechanizm aktywacji krzepnięcia zachodził szybciej i efektywniej u noworodków urodzonych przez cesarskie cięcie niż u noworodków urodzonych drogami natury. Droga porodu oraz liczba płytek krwi wpływają istotnie na proces aktywacji krzepnięcia i formowania stabilnego skrzepu.

**W związku z powyższym wnioskuję o uznanie dysertacji za wyróżniającą się.**

Stwierdzam zatem, że rozprawa doktorska Pani lek. Eweliny E. Kolańskiej-Dams pt.: „Wykorzystanie tromboelastometrii do oceny układu hemostazy u noworodków” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia wszystkie wymogi zwyczajowe i ustawowe, stawiane rozprawom doktorskim w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych, określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r., poz.574). W związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu wniosek o dopuszczenie Pani lek. Eweliny E. Kolańskiej-Dams do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora oraz o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Kierownik

Zakładu Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej

Prof. dr hab. n. med. Joanna Matowicka-Karna