

[logo]

[logo]

UNIVERSITÄT BERN

Prof. dr hab. n. med. lek. med. Boris W. Kramer

Prof. dr hab. Jan Mazela

Katedra Neonatologii

ul. Polna 33, 60-535 Poznań, Polska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Berno, 11 grudnia 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej autorstwa lek. med. Radu Gheorghe Petru Galişa, Uniwersytet
Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

„Analizy czynników ryzyka modyfikowanych w celu poprawy wyników pourodzeniowych”

Postępy w medycynie okołoporodowej przyczyniły się do znacznego spadku śmiertelności noworodków w ostatnim półwieczu. W krajach wysoko rozwiniętych obserwuje się znaczny spadek śmiertelności u wcześniaków. W pierwszych 28 dniach życia tych wcześniaków zmiany można przypisać interdyscyplinarnej opiece, umożliwiającej dobranie właściwego czasu porodu i zapewnienie lepszej wentylacji. Główne zmiany osiągnięto dzięki wprowadzeniu sterydów przedporodowych stymulujących „dojrzwianie płuc” i terapii zastępczej, a także kontroli chorób zakaźnych poprzez wprowadzenie profilaktyki i wczesnej terapii. Istotne skutki uboczne w tej populacji, zdefiniowanej jako dzieci urodzone przed 32 tygodniem ciąży, są związane głównie z niedojrzałością wszystkich narządów. Znaczną poprawę wyników pourodzeniowych obserwuje się u dzieci urodzonych na coraz wcześniejszych etapach ciąży i są one wynikiem wprowadzenia odpowiedniej infrastruktury i szkoleń, w tym utworzenia specjalistycznych ośrodków okołoporodowych i zapewnienia ulepszonej i ustandaryzowanej opieki klinicznej na oddziałach intensywnej terapii noworodków. Postęp medyczny w dziedzinie opieki nad noworodkami jest kosztowny, ale wysoce opłacalny. Opieka neonatologiczna przyczynia się do znacznego zwiększenia liczby lat życia skorygowanych jakością, co jest widoczne w porównaniu z wynikami dla oddziałów onkologii dla dorosłych i oddziałów zajmujących się leczeniem pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego lub udarem.

Pomimo postępu w naukach medycznych, nadal musimy stawiać czoło wyzwaniom związanym ze śmiertelnością i zachorowalnością noworodków.

Jako przedmiot badań doktorant wybrał aspekt związany z modyfikowalnymi czynnikami ryzyka populacji okołoporodowej.

Rozprawa doktorska lek. med. Radu Galisa jest rozprawą zbiorczą. Składa się z 4 recenzowanych, opublikowanych artykułów o łącznej punktacji IF = 12,7. Jakość pracy potwierdza liczba cytowań – do grudnia 2024 r. artykuły były cytowane już 18 razy.



Lista artykułów przedstawia się następująco:

1. Galis, R., P. Trif, D. Mudura, R. Murvai, L. G. Daina, F. Szasz, R. Negrini, A. Hatos, B. F. Gyarmati, M. C. Daly, J. Mazela and B. W. Kramer (2024). "Preterm birth and stillbirth during COVID-19 pandemic in Bihor County/Romania." *Front Reprod Health* 6: 1286496. DOI: 10.3389/frph.2024.1286496 - IF 0,6
2. Galis, R., Trif, P., Mudura, D., Mazela, J., Daly, M. C., Kramer, B. W., & Diggikar, S. (2023). Association of Fortification with Human Milk versus Bovine Milk-Based Fortifiers on Short-Term Outcomes in Preterm Infants – A Meta-Analysis. *Nutrients*, 16(6), 910. DOI: 10.3390/nu160609 - IF 5,9
3. Diggikar S, Gurumoorthy P, Trif P, Mudura D, Nagesh NK, Galis R, Vinekar A, Kramer BW. (2023). Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023 Mar 5; 11:1055813. DOI:10.3389/fped.2023.1055813 - IF 2,6
4. Galis R, Mudura D, Trif P, Diggikar S, Prasath A, Ognean ML, Mazela J, Lacatusu A, Ramanathan R, Kramer BW, Singh Y. (2024). Milrinone in persistent pulmonary hypertension of newborn: a scoping review. *Pediatr Res*. 2024 May 14. DOI: 10.1038/s41390-24-03234-z. IF 3,6

Rozprawa składa się łącznie z 119 stron i zawiera między innymi pełne teksty wyżej wymienionych publikacji. Rozpoczyna się spisem treści, a następnie wstępem opisującym poszczególne elementy leżące w obszarze zainteresowań doktoranta. Ta część mieści się na 4 stronach. W dalszej części rozprawy doktorant przedstawia jasne cele swoich badań naukowych. Kolejna część zawiera zbiorczy opis metod badawczych zastosowanych w każdej publikacji i kończy się zbiorczą prezentacją wyników. Na zakończenie tej części rozprawy przedstawiono listę publikacji składającą się z 77 pozycji, uporządkowanych w kolejności cytowań. Kolejna część rozprawy zawiera pełne wydruki opublikowanych artykułów, a następnie oświadczenia współautorów o zgodzie na włączenie każdej publikacji do zbiorczej rozprawy doktorskiej.

Jeżeli chodzi o ocenę części rozprawy zatytułowanej „Wstęp”, stwierdzam, że doktorant w sposób bardzo zwięzły przedstawia aktualny stan wiedzy związany z rozprawą i dokumentuje potrzebę zajęcia się tematami, które podjął w swojej pracy doktorskiej.

Podsumowując wyniki i wnioski wszystkich prac stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej, doktorant stwierdza, że:

1. Pierwsze badanie dotyczyło niekorzystnych wyników pourodzeniowych w trakcie lockdownu spowodowanego COVID-19 w regionie ze scentralizowanym systemem opieki zdrowotnej dla noworodków i stanowiło retrospektywne badanie kohortowe. Ograniczenia wynikające z lockdownu w okręgu Bihor w Rumunii wiązały się ze wzrostem liczby martwych urodzeń, ale wskaźnik urodzeń przedwczesnych pozostał niezmienny. Jest to interesujące ustalenie, ponieważ ustalenie priorytetów dla wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej jest koniecznością, a dokonane ustalenia będą miały wpływ na zarządzanie zasobami w trakcie przyszłych pandemii.
2. Drugie badanie analizowało niekorzystne skutki u skrajnych wcześniaków karmionych wyłącznie dietą opartą na mleku ludzkim, które otrzymują środki wzmacniające na bazie mleka ludzkiego w porównaniu z niemowlętami karmionymi środkami wzmacniającymi na bazie mleka krowiego. Doktorant przeprowadził metaanalizę zgodnie z najnowszymi technikami. Dieta oparta wyłącznie na mleku ludzkim wykazała zmniejszenie śmiertelności o 50% - co



ważne, na świecie istnieje tylko jeden tego rodzaju produkt. W świetle tych ustaleń niezwykle istotnego znaczenia nabierają ostatnie działania dążące do utworzenia banków mleka ludzkiego i najnowsze europejskie przepisy dotyczące tkanek pochodzenia ludzkiego. Może to doprowadzić do opracowania środka wzmacniającego na bazie mleka ludzkiego, który będzie stanowił konkurencję dla jedyne obecnie dostępnego produktu o zaporowej cenie.

3. Przeprowadzono metaanalizę retinopatii i wyników neurorozwojowych u wcześniaków w celu zbadania istniejących między nimi powiązań. Wyniki potwierdzają związek między ROP, leczeniem anty-VEGF i słabymi wynikami neurorozwojowymi. Metaanaliza jest istotna niezależnie od różnych badań klinicznych, które obejmują heterogeniczne populacje pacjentów. W kolejnych latach dostępne będą dodatkowe dane dotyczące dalszego rozwoju neurologicznego.
4. W czwartym badaniu ocenione stosowanie milrinonu w przewlekłym nadciśnieniu płucnym, stwierdzając, że w krajach o niskich i średnich dochodach niezbędne są randomizowane kontrolowane badania z milrinonem jako monoterapią. Co godne uwagi, w tych warunkach dostępność wdychanego tlenu azotu (iNO) pozostaje ograniczona i wiąże się z wysokimi kosztami i konieczne jest poszukiwanie innowacyjnych rozwiązań.

Ocena:

Każdy z poszczególnych tematów poruszonych w rozprawie ma na celu badanie modyfikowalnych czynników ryzyka wpływających na niekorzystne skutki związane z ciążą/przedwczesnym porodem. Szczegółowej analizie poddano wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej na poziomie krajowym, w tym takie szczegóły jak zastosowanie leków w opiece nad pacjentami w OIOM. Metaanalizy zostały wykorzystane w staranny sposób do zidentyfikowania potencjalnych praktyk klinicznych wiążących się z niekorzystnymi skutkami. Praca wykonana przez doktoranta rzuca światło na istotną rolę wzmacniaczy opartych na mleku ludzkim.

Podsumowując, stwierdzam, że nie mam żadnych uwag krytycznych i wyrażam swoje poparcie dla doktoranta. Przedstawiona praca zawiera wszystkie elementy wymagane od rozpraw doktorskich przedstawianych przez osoby ubiegające się o stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa jest istotnym autorskim wkładem w poszerzenie wiedzy na temat złożonych czynników ryzyka związanych z przedwczesnym porodem i wynikami pourodzeniowymi u wcześniaków. Wnioski płynące z rozprawy mogą mieć wreszcie bardzo praktyczny wpływ na praktykę kliniczną.

W związku z powyższym, zwracam się do Rady Wydziału Medycyny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. med. Radu Galisa do kolejnego etapu przewodu doktorskiego.

[nieczytelny podpis]

Dr n. med. lek. med. Martin Müller

Prof. dr. n. med. lek. med. Martin Müller
Ordynator Wydziału Położnictwa
Lindenhofspital I Bremgartenstrasse 119 1 CH-3012 Bern
Telefon +41 31 300 93 27
martin.mueller@lindenhofgruppe.ch

Adjunct Professor - Instytut Biochemii i Medycyny Molekularnej - Uniwersytet w Bernie
martin.mueller@unibe.ch



Voluntary Associate Professor - Położnictwo, ginekologia i nauki reprodukcyjne - Uniwersytet w Miami
Miller School of Medicine

[logo x3]

Niniejszym potwierdzam zgodność powyższego tłumaczenia z przedłożonym mi skanem dokumentu w języku angielskim.

Poznań, dnia 19 grudnia 2024 r.

Tłumacz przysięgły języka angielskiego Marcin Kotlicki

Nr TP/32/12

ul. Rataje 162/13, 61-168 Poznań

nr rep 1339/2024

