

Prof. dr hab. med. Wojciech Młynarski  
Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii  
I Katedra Pediatrii UM w Łodzi  
ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

## Ocena

Rozprawy doktorskiej lek. Joanny Zdziarskiej p.t.  
**„Clinical and laboratory characteristics of patients with inherited bleeding disorders based on own material of the Haematology Department”**

Wrodzone skazy krwotoczne są bardzo heterogenną grupą chorób w patogenezie, których biorą udział ilościowe lub jakościowe zaburzenia czynników krzepnięcia i fibrynolizy, dysfunkcji płytek krwi oraz zaburzenia budowy naczyń krwionośnych. Wszystkie powyższe zaburzenia są chorobami rzadkimi, u podłoża których leżą różne defekty genetyczne, które w konsekwencji dają bardzo zróżnicowane objawy kliniczne i często stają się przyczyną stanu zagrożenia życia.

I właśnie wybranym aspektem klinicznymi i laboratoryjnym towarzyszącym wrodzonym skaza krwotocznym poświęcona jest niniejsza rozprawa doktorska.

Rada Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie powierzyła mi rolę recenzenta rozprawy doktorskiej Pani lek. Joanny Zdziarskiej.

Rozprawę Pani dr Zdziarskiej otrzymałem w postaci cyklu 10 publikacji dotyczących zaburzeń krzepnięcia poprzedzonych wprowadzeniem i celami pracy oraz uzupełnionych streszczeniem w języku polskim i angielskim. Dodatkowo, przedstawiono podpisane przez wszystkich współautorów formularze zgody na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej Kandydatki.

We Wprowadzeniu Autorka charakteryzuje krótko przyczyny skaz wrodzonych oraz krytycznie przybliży czytelnikowi skomplikowany świat metod laboratoryjnych koniecznych w nowoczesnej diagnostyce koagulologicznej dostępnych w Pracowni Hemostazy II Katedry Chorób Wewnętrznych. Ponadto, charakteryzuje grupę pacjentów ze skazami krwotocznymi, którzy pozostają pod

opieką Poradni Przyklinicznej Kliniki Hematologii w Krakowie. Taki sposób prezentacji świadczy o zrozumieniu Przez Autorkę złożonych zagadnień hematologii współczesnej w zakresie hemostazy i pozwala na zrozumienie uwarunkowań populacyjnych grupy pacjentów ze skazami krwotocznymi w Małopolsce, którzy stali się grupą badaną w publikacjach oryginalnych Pani dr Zdziarskiej. Świadczy również o dojrzałości Doktorantki jako pracownika naukowego i popularyzatora nauki.

Autorka założyła sobie bardzo ambitny cel pracy, którym była chęć scharakteryzowania polskiej populacji chorych na wrodzone skazy krwotoczne oraz popularyzacja tej wiedzy w środowisku hematologów w kraju. W szczególności Pani dr Zdziarska chciała zdefiniować rolę czynnika von Willebranda w hemostazie pierwotnej i wtórnej oraz znaczenie niedoboru tego czynnika dla ryzyka krwawień, wykazać heterogenność obrazu klinicznego zaburzeń genetycznych fibrynogenu oraz przybliżyć trudności diagnostyczne i terapeutyczne u chorych na nabytą hemofilię. W opinii recenzenta realizacja każdego z powyższych celów byłaby wystarczająca do przygotowania rozprawy doktorskiej. Dodatkowo, ostatni z celów pracy wykracza poza ramy rozprawy zdefiniowane tytułem: *„Clinical and laboratory characteristics of patients with inherited bleeding disorders based on own material of the Haematology Department”*.

Dokumentację realizacji założonych celów rozprawy doktorskiej stanowi cykl prac, na który składały się następujące publikacje:

1. Zdziarska J, Undas A, Basa J, Iwaniec T, Skotnicki AB, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Severe bleeding and miscarriages in a hypofibrinogenemic woman heterozygous for the gamma Ala82Gly mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009 Jul;20(5):374-6.
2. Undas A, Zdziarska J, Iwaniec T, Stepien E, Skotnicki AB, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Fibrinogen Krakow: a novel hypo/dysfibrinogenemia mutation in fibrinogen gamma chain (Asn325Ile) affecting fibrin clot structure and function. *Thromb Haemost*. 2009 May;101(5):975-6.
3. Zdziarska J, Iwaniec T, Undas A, Skotnicki AB. Bleeding tendency and prolonged wound healing in a patient with A alphaArg16His dysfibrinogenemia: fibrinogen Krakow IV. *Thromb Res*. 2012 Apr;129(4):532-3.

4. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Windyga J, Zawilska K. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008, Medycyna Praktyczna, wyd. Specj. 12/2008
5. Zdziarska J, Iwaniec T, Skotnicki AB, Musiał J, Schneppenheim R, Budde U, Kentouche K. Severe bleeding diathesis associated with moderate thrombocytopenia - diagnostic workup of seven family members with type 2B von Willebrand's disease. *Haemophilia*. 2010 Nov;16(6):958-62.
6. Mazur P, Plicner D, Zdziarska J, Sadowski J, Undas A. Decreased von Willebrand factor ristocetin cofactor activity and increased ADAMTS13 antigen increase postoperative drainage after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Feb;45(2):e26-32.
7. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Musiał J, Podolak-Dawidziak M, Windyga J, Ovesna P, Brabec P, Zawilska K. The HemoRec database as an example of a rare diseases registry *Eur Onc Haem*, 2011; 7(2):147-50
8. Jończyk H, Reczek A, Brzostek T, Zdziarska J. Jakość życia chorych na hemofilię typu A. *Problemy pielęgniarstwa*. 2009. 17(2): 116-123
9. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Windyga J, Zawilska K; Working Group on Hemostasis of the Polish Society of Hematologists and Transfusiologists. Therapeutic properties and safety of recombinant factor VIII and factor IX. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Jun;119(6):403-9.
10. Zdziarska J, Musiał J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(4):200-6.

W cyklu prac 7 publikacji (pozycje 1-3 i 5-8) to prace o charakterze oryginalnych doniesień naukowych publikowanych w czasopismach anglojęzycznych i polskich.

Publikacje dotyczące defektów genów fibrynogenu (pozycje 1-3) dotyczą zidentyfikowanych w populacji polskiej mutacji w genach *FGA* i *FGG*. Dwie z raportowanych mutacji  $A\alpha$ Arg16His i  $\gamma$ Ans325Ile nie były wcześniej opisane w literaturze i mają charakter nowości naukowej (tzw. „fibrynogen Kraków IV” i „fibrynogen Kraków”). W pracach opisujących kliniczny obraz nosicielstwa mutacji genów fibrynogenu Autorka zwróciła uwagę na skłonności do krwawień, zaburzenia gojenia ran oraz występowanie poronień samoistnych.

Kolejne publikacje traktują na temat klinicznych i laboratoryjnych uwarunkowań diagnostycznych w podtypie 2B choroby von Willebranda, zmian stężenia czynnika von Willebranda i ADAMTS13 w zabiegach pomostowania naczyń wieńcowych, a także jakości życia i możliwych powikłań krwotocznych u pacjentów z hemofilią.

Dwie kolejne publikacje są zestawieniem istniejącego stanu wiedzy na temat rekombinowanych czynników VIII i IX (pozycja 9) oraz nabytej hemofilii (pozycja 10).

Ostatnia z prac cyklu ma charakter opublikowanych rekomendacji Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów na temat postępowania w chorobie von Willebranda (pozycja 4). W tej publikacji Pani lek. Joanna Zdziarska jest pierwszym autorem, co wybitnie świadczy o Jej uznanym autorytecie naukowym i opiniotwórczym w środowisku rodzimych hematologów.

Ogólnie, tak pod względem merytorycznej zawartości, poprawności zaplanowania badań, ich przeprowadzenia, jak również pod względem ogólnej formy i organizacji treści cykl prac oceniam bardzo wysoko.

Chociaż w całości rozprawa nie budzi wątpliwości w zakresie oryginalności tematyki badawczej, zastosowanej metodyki badań, czy interpretacji wyników tych badań, pragnę - z obowiązku recenzenta - zwrócić uwagę Doktorantki na pewne drobne uchybienia które wzbudziły moje wątpliwości:

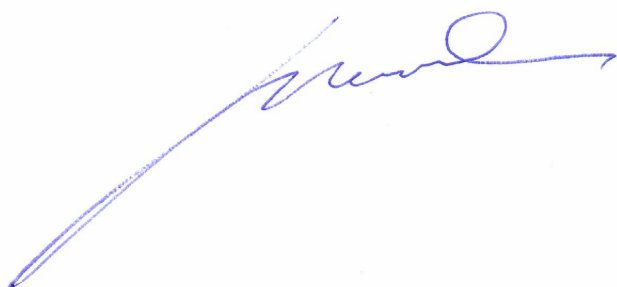
Prace z pozycji nr 6 (*Mazur P et al. Decreased von Willebrand factor ristocetin cofactor activity and increased ADAMTS13 antigen increase postoperative drainage after coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg. 2014*) i pozycji 10 (*Zdziarska J et al. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. Pol Arch Med Wewn. 2014*) nie są spójne z resztą cyklu oraz z tytułem rozprawy doktorskiej Kandydatki gdyż przybliżają problem kliniczny nabytych zaburzeń hemostazy. W związku z powyższym zdaniem recenzenta powinno się te pozycje usunąć z cyklu publikacji.

Przytoczona powyżej uwaga, natury bardziej redakcyjnej, nie umniejsza w żadnym stopniu wartości merytorycznej rozprawy i mojej bardzo pozytywnej opinii o tej wyróżniającej się pracy Pani lek. Joanny Zdziarskiej.

W podsumowaniu stwierdzam, że ta bardzo wartościowa rozprawa jest świadectwem, iż Doktorantka wykazała umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych i badawczych, wykazując potrzebną do tego wiedzę, jak i przygotowanie teoretyczne w zakresie zagadnień, których rozprawa dotyczy. Praca ta zawiera bez wątpienia wybitne elementy nowości naukowej, a przedstawione wyniki wskazują, że cele badawcze stawiane przez Doktorantkę zostały zrealizowane nawet z nadwyżką. Praca stanowi dowód, iż Autorka w kompetentny sposób zgromadziła wyniki swoich obserwacji oraz w dojrzały sposób je zweryfikowała. Wymiernym rezultatem badań były publikacje w takich czasopismach z kręgu hematologii i hemostazy jak *Thrombosis Research*, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, *Thrombosis and Haemostasis* czy *Haemophilia*.

Uwzględniając warsztat badawczy, wartości poznawcze i ogromne znaczenie praktyczne dociekań naukowych z prawdziwą przyjemnością przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie wnioski o dopuszczenie Pani lek. Joanny Zdziarskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony pracy doktorskiej.

Jednocześnie, ze względu na nowatorskie obserwacje i koncepcje badawcze, leżące u źródeł ocenianej pracy, które pozwoliły na publikację wyników w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej wnioskuję o wyróżnienie pracy.



Łódź, dnia 19 sierpnia 2017 roku