



Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka

Pracownia Biostruktury

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Jaczewskiego 4,

20-090 Lublin,

Tel. /Fax. 0048 81 7411378

UPRODZIEKAN
Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Marcisz



PRODZIEKAN
Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
dr hab. n. med. Grażyna Markiewicz

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Agaty Sidło-Stawowy

pt. „Ocena profilu hormonalnego i stężenia wybranych adipokin u dziewcząt z wtórnym brakiem miesiączki”

Powierzona mi do oceny rozprawa doktorska autorstwa lek. Agaty Sidło-Stawowy pt. „Ocena profilu hormonalnego i stężenia wybranych adipokin u dziewcząt z wtórnym brakiem miesiączki” powstała pod naukową opieką Pani promotor – dr hab. n. med. Agnieszki Droszdol-Cop, stanowi cenny wkład do badań z zakresu ginekologii dziecięcej i dziewczęcej. Badania Autorki poszerzają i uzupełniają dotychczasową wiedzę na temat klinicznych i biochemicznych aspektów wtórnego braku miesiączki w grupie młodych pacjentek.

Tematyka przedstawionej dysertacji jest bardzo interesująca oraz ważna. Stany związane z zaburzeniami miesiączkowania są jedną z najczęstszych przyczyn wizyt młodych dziewcząt u ginekologa i stanowią główny powód absencji w szkołach. Niedojrzałość osi podwzgórze-przysadka-jajnik będąca elementem normalnej fizjologii w pierwszych latach po menarche może być przyczyną wtórnego braku miesiączki, nieregularnych cykli, przedłużonych krwawień miesiączkowymi, a nawet krwawień młodocianych. Z drugiej strony wymienione zaburzenia miesiączkowania stanowią także fragment obrazu klinicznego wielu patologii tj. niedoczynność tarczycy, hiperprolaktynemia oraz stany związane z nadmiernym wydzielaniem androgenów. Z tego względu zarówno diagnostyka jak i postępowanie w przypadku wtórnego braku miesiączki w grupie młodych pacjentek stanowi trudne wyzwanie kliniczne. Niewiele jest także badań charakteryzujących znamiona biochemiczne wtórnego braku miesiączki niezwiązanego z utratą wagi lub nadmiernym wysiłkiem fizycznym u nastolatek.

Niniejsze, wyżej przytoczone fakty wskazują na istotność podjętego przez Doktorantkę tematu. Warto podkreślić, że rozprawa doktorska lek. Agaty Sidło-Stawowy, poza wartościami natury poznawczej posiada również walory praktyczne poszerzające obecny stan wiedzy dotyczący charakterystyki klinicznej i biochemicznej młodych pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki zamieszkujących obszar Polski.



Przechodząc do merytorycznej oceny rozprawy doktorskiej lek. Agaty Sidło-Stawowy należy stwierdzić, że układ pracy jest typowy dla tego rodzaju dysertacji. Praca liczy 99 stron maszynopisu (wliczając w to spis piśmiennictwa, rycin, tabel oraz streszczenie pracy), zawiera osiem rozdziałów: I. Wstęp (str. 11-31), II. Założenia i cel pracy (str. 32), III. Materiał i metodologia (str. 33-41), IV. Wyniki (str. 42-67), V. Dyskusja (str. 68-76), VI. Wnioski (str. 77), VII. Bibliografia (str. 78-92), VIII. Streszczenie (str. 93-99). Bibliografia obejmuje 152 pozycje (głównie anglojęzyczne) w większej części pochodzące z ostatnich 5 - 10 lat. Pracę ilustrują 4 ryciny przedstawiające wykresy oraz uzupełniają 24 tabele. Proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy są właściwie zachowane.

W Rozdziale I. „Wstęp” Doktorantka przedstawia problem zaburzeń miesiączkowania u dziewcząt uwzględniając różne jego przyczyny. Następnie koncentruje się na zespole policystycznych jajników podając jego definicję i kryteria rozpoznania, uwzględnia przy tym specyfikę tego schorzenia w grupie nastolatek. W sposób wyczerpujący opisuje także zaburzenia metaboliczne związane z PCOS oraz przedstawia obecny stan wiedzy dotyczący roli hormonów tkanki tłuszczowej w schorzeniach przejawiających się wtórnym brakiem miesiączki. Podsumowując należy stwierdzić, że Doktorantka w rozdziale I. w sposób usystematyzowany, spójny i wyczerpujący, w oparciu o wiele pozycji literaturowych podaje przegląd piśmiennictwa dotyczącego dysertacji.

W rozdziale II. cel pracy został sformułowany jasno i zrozumiale i jest zgodny z tytułem pracy. Autorka określa, że celem Jej pracy jest ocena profilu hormonalnego, stężenia adipokin (leptyny, adiponektyny oraz apelin-36) u dziewcząt z wtórnym brakiem miesiączki z uwzględnieniem wskaźnika masy ciała.

Doktorantka podaje, że cele szczegółowe badania obejmować mają:

1. analizę zaburzeń hormonalnych i przyczyn wtórnego braku miesiączki;
2. określenie częstości występowania insulinooporności i PCOS w badanej populacji dziewcząt;
3. analizę stężeń badanych adipokin w grupie badanej i kontrolnej;
4. wyznaczenie zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała a stężeniem hormonów, adipokin i występowaniem PCOS u pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki;



Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka
Pracownia Biostruktury
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 4,
20-090 Lublin,
Tel. / Fax. 0048 81 7411378



5. wyznaczenie zależności pomiędzy stężeniem badanych hormonów, wskaźnikiem wolnych androgenów (FAI), HOMA-IR oraz stężeniem adipokyn w grupach: badanej i kontrolnej.

Na początku rozdziału III. „Material i metodologia” Autorka podaje, że badaniem objęto grupę 40 dziewcząt w wieku 16-18 lat, u których rozpoznano wtórny brak miesiączki oraz 37 pacjentek bez zaburzeń miesiączkowania. Autorka precyzuje także kryteria włączenia i wyłączenia pacjentek zarówno do grupy badanej jak i kontrolnej. Następnie Autorka kolejno opisuje metody oceny klinicznej w tym metody oceny cyklu miesiączkowego, badanie ultrasonograficzne, pomiar parametrów antropometrycznych, skalę oceny nasilenia hirsutyzmu oraz kryteria rozpoznania PCOS. Na końcu Rozdziału III występuje dokładny opis procedur laboratoryjnych. Opis ten umożliwia odtworzenie przeprowadzonych analiz co jest zgodne z kanonem opisywania metodologii badań naukowych. Zastosowane metody są odpowiednie do uzyskania założonego celu badawczego.

Na przeprowadzenie badania Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Wszystkie uczestniczki zostały szczegółowo poinformowane o celu i sposobie przeprowadzenia badania. Od wszystkich uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu (w przypadku pacjentek poniżej 18 rż uzyskano zgodę zarówno badanej, jak i jej rodziców/ opiekunów prawnych)

W rozdziale IV. „Wyniki” Autorka kolejno i systematycznie omawia rezultaty przeprowadzonych analiz. W pierwszych dwóch podrozdziałach zawierających starannie przygotowane tabele, Autorka przedstawia charakterystykę grup badanych oraz cyklu miesiączkowego w grupie badanej i kontrolnej. W podrozdziale trzecim Autorka dokonuje analizy stężenia hormonów w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem BMI. Przy podziale obu grup na podgrupy z uwzględnieniem BMI (BMI prawidłowe oraz BMI podwyższone) stwierdza istotne statystycznie różnice w zakresie stężenia testosteronu całkowitego, stosunku LH/FSH oraz wartości wskaźnika FAI. Stężenie testosteronu całkowitego było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentek z podwyższonym BMI zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej. Stosunek LH/FSH był wyższy wśród pacjentek z podwyższonym BMI zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej. Podobne wyniki uzyskano dla analizy wartości współczynnika FAI - był on



Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka
Pracownia Biostruktury
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 4,
20-090 Lublin,
Tel. /Fax. 0048 81 7411378



wyższy wśród pacjentek z podwyższonym BMI. W kolejnych podrozdziałach od czwartego do szóstego autorka przedstawia ciekawe wyniki wskazujące na istotne różnice statyczne w stężeniu PRL, glukozy, wskaźnika HOMA-IR, objętości jajników ocenianej metodą USG, wskaźnika FAI oraz stopnia zaawansowania hirsutyzmu pomiędzy badanymi grupami. W podrozdziale siódmym wyczerpująco opisano wyniki oceniające osoczowe stężenia badanych adipokin. Autorka wykazała brak istotnych różnic w zakresie stężeń leptyny, adiponektyny oraz apelin-36 pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną. Zaobserwowała jednak istotne różnice w obrębie każdej grupy w zależności od wskaźnika masy ciała. Podrozdziały ósmy i dziewiąty w sposób zwięzły podsumowują zależności pomiędzy stężeniem badanych adipokin a poziomami hormonów, wskaźnikami masy ciała jak również parametrami gospodarki węglowodanowej (stężeniem glukozy, insuliny i wskaźnikiem HOMA-IR). Autorka wykazała liczne korelacje pomiędzy stężeniami badanych adipokin a poziomem niektórych hormonów. Na szczególną uwagę zasługuje fakt iż korelacje te były najbardziej liczne w grupie badanej oraz fakt powiązania stężenia adipokin z poziomem androgenów oraz współczynnikiem HOMA-IR.

W rozdziale „Wyniki” Autorka wykorzystując wykresy i tabele w sposób szczegółowy opisała istotne statycznie różnice oraz zależności między parametrami klinicznymi oraz biochemicznymi. Należy podkreślić, że wyniki badań przedstawione zostały w sposób bardzo usystematyzowany i czytelny.

Rozdział V, zatytułowany „Dyskusja” jest niewątpliwie cenną częścią przedłożonej do oceny dysertacji. Doktorantka omawia tu uzyskane przez siebie wyniki i konfrontuje je z danymi z piśmiennictwa. Wiele obserwacji Autorki zgodnych jest z wcześniejszymi doniesieniami, jednakże niewątpliwie cennym spostrzeżeniem lek. Agaty Sidło-Stawowy jest, fakt że w grupie pacjentek z wtórnym brakiem miesiączki nie związanym z niską masą ciała lub nadmiernym wysiłkiem fizycznym nie obserwujemy zmian stężenia leptyny, adiponektyny oraz apelin-36, co sugeruje brak etiopatogenetycznego związku tych substancji z brakiem miesiączki i owulacji w tej grupie pacjentek. Interesujące są rozważania na temat powiązania stężenia badanych adipokin z poziomem androgenów oraz współczynnikiem HOMA-IR, w których Doktorantka wskazuje na zgodność wyników własnych z danymi z piśmiennictwa. W podsumowaniu dyskusji Autorka zwraca uwagę



Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka
Pracownia Biostruktury
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 4,
20-090 Lublin,
Tel. / Fax. 0048 81 7411378



na potencjalne znaczenie kliniczne uzyskanych wyników jak również na ograniczenia badania, co zasługuje na uznanie i świadczy o dojrzałości warsztatu badawczego i analitycznego Doktorantki

Rozprawę doktorską wieńczą wnioski, będących podsumowaniem całości pracy i odpowiedzią na pytania określające cel pracy.

Na uznanie zasługuje styl i poprawność językowa z jaką napisana jest rozprawa. Trzeba zaznaczyć, że Doktorantka posiada umiejętność zawarcia zasadniczych treści w skondensowanej, lecz zupełnie wystarczającej pod względem objętościowym, formie.

W trakcie studiowania przedłożonej mi do oceny rozprawy lek. Agaty Sidło-Stawowy nasunęło mi się kilka uwag nie dotyczących meritum pracy, a odnoszących się do niektórych aspektów związanych z metodologią i przedstawieniem wyników. Dlatego z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę Doktorantki, na następujące aspekty:

- ❖ Rozdział III. „Materiał i metodologia” można byłoby uzupełnić o ryciny obrazujące wykres krzywych standardowych wykorzystywanych do oceny stężeń metodą ELISA poszczególnych analitów - jest to standardowy sposób opisu tego typu metodologii
- ❖ W opisie analizy statystycznej należałoby uwzględnić charakterystykę statystyk opisowych oraz uzasadnić wybór testów parametrycznych – opisać testy oceniające rozkład danych dla poszczególnych zmiennych (np. test D'Agostino-Pearson) oraz porównanie wariancji (np. test Fishera). Autorka stwierdza że do oceny istotności różnic dla dwóch prób niezależnych posłużył test T- Studenta (przy rozkładzie normalnym). Czy rozkład normalny stwierdzono zatem w przypadku wszystkich analizowanych zmiennych? Jaki test stosowano w przypadku braku rozkładu normalnego?
- ❖ W przypadku zastosowania analizy wariancji (ANOVA) warto zastosować test post-hoc (np. test Tukeya lub Dunnetta) celem sprecyzowania, które grupy różnią się od siebie pod względem analizowanej zmiennej
- ❖ Analiza profilu hormonalnego w grupie badanej wykazała obecność hiperprolaktynemii u prawie połowy (47,5 %) pacjentek; w ocenie recenzenta interesującym byłoby poszerzenie



Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka
Pracownia Biostruktury
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 4,
20-090 Lublin,
Tel. /Fax. 0048 81 7411378



- analizy stężeń badanych zmiennych w grupach wyodrębnionych na podstawie tego parametru oraz niezależne ich porównanie z grupą kontrolną
- ❖ W Tabeli II na str. 43 Autorka podaje procentowy udział poszczególnych grup BMI w grupie badanej i kontrolnej. jednakże zdaniem recenzenta warto byłoby podać liczebność poszczególnych grup w opisach wykresów i tabel przedstawiających zależności statystyczne pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie wartości BMI. Ułatwi to ocenę przedstawionych zależności.
 - ❖ W odczuciu recenzenta przed publikacją wyników warto byłoby rozszerzyć charakterystykę grupy badanej o ostateczną diagnozę – przyczynę wtórnego braku miesiączki w grupie pacjentek bez hiperprolaktynemii i PCOS - stanowiącej 45% grupy badanej oraz dodanie informacji o zastosowanym postępowaniu terapeutycznym i jego efektach.
 - ❖ Poza tym w pracy zanotowano niewielką liczbę błędów edytorskich i literowych

Podsumowując, pracę autorstwa lek. Agaty Sidło-Stawowy pt. „Ocena profilu hormonalnego i stężenia wybranych adipokin u dziewcząt z wtórnym brakiem miesiączki” oceniam pozytywnie. Pragnę podkreślić, że Doktorantka podjęła się trudnego z punktu klinicznego i badawczego tematu, który stanowi częsty problem diagnostyczny i terapeutyczny w praktyce ginekologa dziecięcego. Dysertacja stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia wszelkie wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Autorka pracy posiada wymaganą znajomość warsztatu metodycznego, potrafi te umiejętności odpowiednio wykorzystać w pracy badawczej, a otrzymane wyniki logicznie zinterpretować. Ze względu na brak doniesień w zakresie profilu stężeń badanych parametrów w populacji dzieci i nastolatków na świecie i Polsce praca jest cennym uzupełnieniem dorobku naukowego w tym zakresie, a przedstawione przeze mnie krytyczne uwagi nie umniejszają wysokiej wartości naukowej dysertacji. Dlatego stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Agaty Sidło-Stawowy pt. „Ocena profilu hormonalnego i stężenia wybranych adipokin u dziewcząt z wtórnym brakiem miesiączki” odpowiada warunkom określonym w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 z późniejszymi zmianami „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w



Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka
Pracownia Biostruktury
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 4,
20-090 Lublin,
Tel. /Fax. 0048 81 7411378



zakresie sztuki" i pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lek. Agaty Sidło-Stawowy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku.

Dr hab. n. med. Anna Torres

Lublin, dnia 28 kwietnia 2016 r.