

P. M. Wąboruska
08.06.2016

Lublin, 30 kwietnia 2016 roku

Jacek Tomaszewski

dr hab. n. med.

II Oddział Ginekologii Onkologicznej

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

im. św. Jana z Dukli

PRODZIEKAN
Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
dr hab. n. med. Józefa Dąbek

DZIEKANAT	
WYDZIAŁU NAUK O ZDROWIU W KATOWICACH ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH	
DATA WPLYWU	08-06-2016
Podpis	2288/16 JZ

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny Agaty Sidło-Stawowy p.t. „Ocena profilu hormonalnego i stężenia wybranych adipokiny u dziewcząt z wtórnym brakiem miesiączki” z Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Rozprawa doktorska „Ocena profilu hormonalnego i stężenia wybranych adipokiny u dziewcząt z wtórnym brakiem miesiączki” lekarza medycyny Agaty Sidło-Stawowy jest opracowaniem liczącym 99 stron, podzielonym zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami na rozdziały i podrozdziały (8 rozdziałów oraz spis treści), zawiera bogaty wykaz użytych skrótów, 24 tabele, 4 ryciny oraz 152 pozycje piśmiennictwa, z czego:

- 50 pochodzi z lat 2016-2012
- 61 publikacji z lat 2011-2007
- 22 publikacji z lat 2006-2002
- 18 publikacji z lat 2001-1997
- oraz 1 pozycja piśmiennictwa z przed 1996 roku

Jacek Tomaszewski

Początek rozprawy doktorskiej stanowi obszerny Przegląd Piśmiennictwa opracowany na podstawie starannie dobranej literatury, stanowiący gruntowne podsumowanie wiedzy z ostatnich kilkunastu lat, dotyczącej fizjologii cyklu miesięczkowego u dziewcząt oraz jego zaburzeń, patogenezy, epidemiologii oraz kliniki nieprawidłowego wzorca *menses*, zwłaszcza u pacjentek z zespołem drobnotorbielkowatych jajników, z hiperinsulinemią/insulinoopornością, nadwagą/otyłością czy też stosujących różne opcje farmakoterapii.

Końcowe podrozdziały tej części dysertacji wprowadzają czytelnika w problematykę aktywności hormonalnej tkanki tłuszczowej u kobiet, ze szczególnym uwzględnieniem roli białek/cytokin takich jak leptyna, adiponektyna, oraz apelina-36 w etiopatogenezie zaburzeń metabolicznych, profilu miesięczkowania, w tym wtórnego zatrzymania miesiączki, oraz związku pomiędzy aktywnością ustrojową cytokin tkanki tłuszczowej a PCOs. Tak obszerny przegląd piśmiennictwa daje dowód głębokiej znajomości omawianej problematyki tematu przez kandydatkę na stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Doktorantka, zainspirowana własnymi dążeniami poszukiwawczymi jak i pasją odkrywczą-naukową Promotora, dr hab. med. Agnieszki Drosdzol-Cop, sformułowała cele swojej pracy konkretnie i w sposób przejrzysty w 5 punktach.

W przeprowadzonym eksperymencie doktoryzująca się podjęła próbę:

- oceny profilu hormonalnego oraz systemowej koncentracji adipokin u dziewcząt z wtórnym brakiem miesiączki uwzględniając ich BMI,
- analizy typu zaburzeń hormonalnych w badanych grupach,
- określenia częstości występowania insulinooporności oraz PCOs w populacji dziewcząt śląskich,
- analizy zależności pomiędzy BMI, a profilem hormonalnym, stężeniem adipokin i/lub współistnieniem PCOs u nieletnich z wtórnym brakiem miesiączki

- oceny zależności profilu hormonalnego, wskaźnika wolnych androgenów, wartości wskaźnika oceniającego homeostatyczny model insulinooporności a koncentracją adipokin.

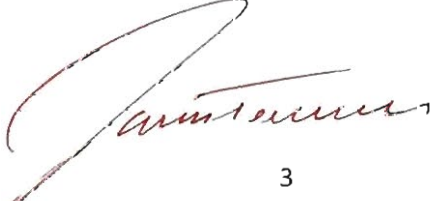
Na kolejnych stronach monografii kandydatka na tytuł doktora nauk medycznych opisała charakterystykę metodologiczną swojego badania.

Materiał badawczy stanowiło 40 zdrowych dziewcząt (wiek: 16-18 lat) u których po co najmniej dwóch latach od wystąpienia menarche rozpoznano wtórny brak miesiączki, nie leczonych uprzednio hormonalnie lub NLPZ z powodu dys/algomenorrhea, bez wywiadu w kierunku stosowania diet restrykcyjnych w okresie ostatnich 24 m-cy, z prawidłową funkcją tarczycy, bez innych zaburzeń endokrynologicznych (cukrzycy/dysfunkcji nadnercza), zaburzeń żołądkowo-XII-czojelitowych lub schorzeń o podłożu autoimmunologicznym.

Grupę kontrolną stanowiło 37 ochotniczek w podobnym przedziale wiekowym. Tak liczna grupa biorących udział w eksperymencie naukowym doktoryzującej się pozwala wnioskować, że wiarygodność/siła analizy statystycznej uzyskanych wyników będzie wysoka.

Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną ŚUM w Katowicach (KNW-0022/KB1/136/III/13/14/16). Od pacjentek i/lub ich opiekunów prawnych uzyskano świadomą zgodę na udział w eksperymencie.

Plan wykonania prezentowanej dysertacji został wnikliwie i wielostronnie przemyślany. Pracochłonna metodologia badania przeprowadzona została z wykorzystaniem nowoczesnego warsztatu aparaturowego/laboratoryjnego. U biorących udział w recenzowanym eksperymencie medycznym zbierano wnikliwie wywiad w kierunku charakterystyki zaburzeń miesiączkowania (rytm krwawień, obfitość, długość trwania), wykonywano seryjne oceny USG narządu płciowego, badania antropometryczne, wyliczano wskaźnik masy ciała. Nasilenie androgenizacji



oceniano klinicznie w skali Ferrimana-Gallwaya, zespół PCOs diagnozowano zgodnie z kryteriami Rotterdamskimi.

Metodami immunoenzymatycznymi/elektrochemiluminescencyjnymi oceniano stężenie/zawartość: androstendionu, wolnego/całkowitego testosteronu, estradiolu, FSH, LH, SHBG, DHEA-SO₄, TSH, insuliny, prolaktyny, glukozy, apelinu-36, leptyny oraz adiponektyny. Wyliczono indeks wolnych androgenów, a insulinooporność oceniano metodą pośrednią (wskaźnik HOMA-IR).

Analiza statystyczna wyników została przeprowadzona starannie z wykorzystaniem miar średnich i odchylenia standardowego. W analizie porównawczej użyto testu t-Studenta oraz analizy wieloczynnikowej ANOVA. Do oceny różnic w zakresie zmiennych jakościowych wykorzystany został test hipotez chi². Oceny korelacji dokonano przy pomocy analizy Pearsona.

Wyniki badań zostały udokumentowane wielokierunkowo w tabelach i rycinach.

Z przeprowadzonych badań doktoryzująca się wyciągnęła 3 wnioski (w tym 1 o przełożeniu klinicznym), które logicznie wynikają z przeprowadzonych badań eksperymentalnych. Całość uzupełnia obszerne streszczenie w języku polskim i angielskim. Pozycje piśmiennictwa są dobrze dobrane i umiejętnie cytowane, co potwierdza dojrzałość naukową kandydata. Większość cytowanych prac naukowych pochodzi z lat 2007-2016.

Kandydatka na stopień doktora nauk medycznych wykazała, że u dziewcząt z wtórnym brakiem miesiączki:

- częściej rozpoznawano PCOs, hiperprolaktynemię oraz wyższą wartość wskaźnika wolnych androgenów,
- wartość indeksu masy ciała u nastolatek korelowała ze stężeniem leptyny, a odwrotną zależność wykazano dla koncentracji adiponektyny,

- podwyższone stężenia leptyny oraz obniżona koncentracja adiponektyny mogą być użytecznymi klinicznie markerami ukierunkowującymi dalszą diagnostykę zaburzeń hormonalnych cyklu płciowego u nastolatek w kierunku insulinooporności, hiperprolaktynemii oraz systemowej androgenizacji, co wydaje się szczególnie cennym wynikiem mogącym mieć praktyczne przełożenie kliniczne w diagnostyce/terapii zaburzeń miesiączkowania u dziewcząt.

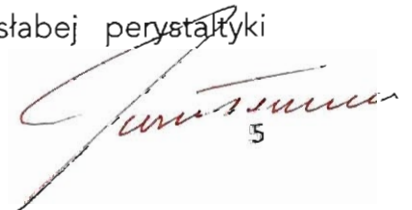
Dyskusja nad uzyskanymi wynikami jest wnikliwa, wielowątkowa i świadczy zarówno o głębokiej wiedzy Autorki dotyczącej problematyki tematu, jak i o jej właściwym i krytycznym podejściu do wątpliwych aspektów jej eksperymentu.

W pracy nie ustrzeżono się pewnych niedoskonałości związanych z przygotowaniem tekstu do druku. W sekcji wykaz użytych skrótów w 24 pozycjach nie podano odnośnika anglojęzycznego skrótu, podając go natomiast w 12 innych przypadkach. Dla dwóch pozycji (HOMA-IR oraz QUICK1) nie podano polskiego znaczenia użytego skrótu.

Na stronie 14 wstępu w punkcie II jako przyczynę hipogonadyzmu pierwotnego podano przedwczesną niewydolność jajników. Czy przypadkiem nie chodzi tu o pierwotną niewydolność gonady żeńskiej?

Na stronie 21 użyto mało precyzyjnego skrótu myślowego dotyczącego wartości wskaźnika BMI > 18.5 u kobiet z „ prawidłowym lub nadmiernym BMI”.

Metoklopramid nie jest lekiem p/psychotycznym (strona 21 dysertacji) jak opisała go doktoryzująca się. Jest związkami prokinetycznym o działaniu ośrodkowym (ośrodkowe hamowanie na poziomie receptora dopaminowego) oraz obwodowym (uczulenie receptorów muskarynowych na acetylocholinę), działającym stymulująco na perystaltykę żołądka, dwunastnicy i jelit, zwłaszcza jelita cienkiego, stosowanym w zaburzeniach czynności ruchowej przewodu pokarmowego, refluksie żołądkowo-przełykowym, w dolegliwościach na tle przepukliny rozworu przełykowego, zgadze, zapaleniu błony śluzowej żołądka, nudnościach/wymiotach różnego pochodzenia, niewydolności wpustu żołądka, zaparciach wynikających ze słabej perystaltyki



5

jelita grubego, atonii żołądka, zaburzeniach perystaltyki jelit po operacjach jamy brzusznej. Jest stosowany jako lek pomocniczy w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy, w diagnostyce schorzeń przewodu pokarmowego oraz w zapobieganiu nudnościom i wymiotom w okresie pozabiegowym lub związanych z chemioterapią nowotworów.

Podobna uwaga dotyczy chlorowodorku werapamilu, który jest lekiem o działaniu antyarytmicznym, antagonistą kanałów wapniowych o działaniu wazodilatacyjnym, zwalniającym akcję serca, obniżającym ciśnienie tętnicze krwi, stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego przy zaburzeniach rytmu serca, w chorobie wieńcowej, a szczególnie w jej postaci naczynioskurczowej, w leczeniu kardiomiopatii, nadciśnieniu płucnym, hamowaniu czynności skurczowej macicy.

W wynikach recenzent prosi o ponowne sprawdzenie czy faktycznie pomiędzy badanymi grupami w zakresie wieku (17.85 +/- 0.43 lat vs 17.19 +/- 0.88 lat) i wzrostu (164.30 +/- 5.26 cm vs 163,58 +/- 4.96 cm) zaistniały różnice istotne statystycznie.

Kolejna uwaga recenzenta dotyczy powtarzalności/wiarygodności/przydatności oceny wysokości błony śluzowej macicy w badaniu USG podczas krwawienia miesięczkowego (badanie to wykonywano pomiędzy 2-5 dniem cyklu)

Drobne błędy literowe mają charakter epizodyczny (np. strona 16 akapit 2 wers 2: jest endorfniny a powinno być endorfiny, strona 39 nazwa własna podana jest z małej litery: cobas e 411, strona 43 akapit 2 oraz tabela IV strona 44: jest 39.9 – 20.50 a powinno być 39.9 +/- 20.50), co oczywiście nie umniejsza wartości merytorycznej dysertacji i związane jest z składem/łamaniem stron monografii na etapie edycyjnym/korekty/wydawniczym.

Pozycje bibliograficzne opisane zostały niejednolicie. Znakomita większość z nich ma opis wzorowany na bibliografii bazy PubMed (ponad 50 pozycji), część z nich jest typowa dla układu Ginekologii Polskiej, niektóre trudno sklasyfikować. W pozycji 50, 75, 105 oraz 131 brakuje numeracji stron. Dwie publikacje zostały wydane w języku chińskim (poz. 77 oraz poz. 106) - recenzent rozumie, że badaczka

skorzystała w tym przypadku z tłumaczenia angielskiego. W pozycji 76 podano dwukrotnie rok wydania (2015).

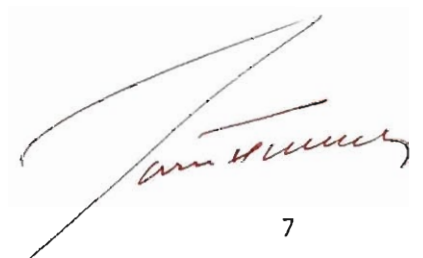
Wnioski końcowe-podsumowanie:

Mając na uwadze aktywność naukową i zawodową lekarza medycyny Agaty Sidło-Stawowy, oceniłam pozytywnie przedstawioną rozprawę doktorską i stwierdzam, że spełnia ona wszystkie wymogi stawiane kandydatowi do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych.

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Agaty Sidło-Stawowy jest nie tylko wartościowym, ale również innowacyjnym dokonaniem naukowym, o dużej sile przełożenia uzyskanego wyniku eksperymentalnego na praktyczne postępowanie kliniczne i stanowi nowatorski i twórczy wkład umożliwiający klinicytom zrozumienie zjawisk warunkujących patomechanizm zaburzeń miesiączkowania u dziewcząt oraz roli cytokin/hormonów tkanki tłuszczowej, prolaktyny oraz insulinooporności w etiopatogenezie wtórnego braku miesiączki, zwłaszcza u pacjentek spełniających kryteria PCOs.

Zastosowane metody badawcze, sposób przeprowadzenia analizy statystycznej uzyskanych danych, jak również treść/wartość poznawcza wniosków końcowych nie budzą zastrzeżeń.

Ważka tematyka, biegłość poruszania się w zakresie aktualnej literatury oraz logika wnioskowania dają kolejny dowód dojrzałości naukowej doktorantki. Autorka prezentuje w swej pracy głęboki zasób nowoczesnej wiedzy dotyczącej klinicznych/endokrynologicznych aspektów wtórnego braku miesiączkowania u dziewcząt, przekazanej jasno, precyzyjnie i z właściwą dozą krytycyzmu w omówieniu/dyskusji uzyskanych wyników.



7

Recenzowana przeze mnie rozprawa potwierdza, że lekarz medycyny Agata Sidło-Stawowy jest nie tylko doskonałym klinicystą ale również dojrzałym i odpowiedzialnym badaczem, który doskonale opanował warsztat naukowy.

Kandydatka na stopień doktora nauk medycznych wykazała, że potrafi doskonale zaplanować i przeprowadzić każdy z etapów prowadzonego eksperymentu naukowego, co wskazuje nie tylko na głębokie zrozumienie/analizę naukową badanego problemu medycznego, ale również świadczy o poczuciu odpowiedzialności za swoje dokonania poznawcze, których celem jest przełożenie uzyskanych wyników na praktykę kliniczną.

W oparciu o wnioski końcowe postawione przez kandydatkę na tytuł naukowy doktora medycyny stwierdzam, że dysertacja inspirowała do dalszych przemyśleń/aktywizacji/konieczności zintensyfikowania badań w tym obszarze ginekologii dziecięcej i dziewczęcej, ze względu na fakt, że podjęta przez doktoryzującą się problematyka pozostaje w dalszym ciągu wyzwaniem dla specjalistów z zakresu endokrynologii ginekologicznej wieku rozwojowego.

W oparciu o powyższe uznaję za uzasadnione przedłożenie Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosku o dopuszczenie lekarza medycyny Agaty Sidło-Stawowy do dalszych etapów przewodu doktorskiego, ze pełną świadomością, że spełnia ona wymogi Ustawy o Stopniu Naukowym i Tytułach Naukowych.



Jacek Tomaszewski

Dr hab. n. med. Jacek Tomaszewski
specjalista ginekologii i położnictwa
oraz ginekologii onkologicznej
5066601