



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA GINEKOLOGII, POŁOŻNICTWA I ONKOLOGII GINEKOLOGICZNEJ
KLINIKA NIEPŁODNOŚCI I ENDOKRYNOLOGII ROZRODU

KIEROWNIK KLINIKI

PROF. DR HAB. MED. LESZEK PAWELCZYK

ul. Polna 33
60-535 Poznań



tel. 061 84-19-412,
fax 061 84-19-612
e-mail: knier@ump.edu.pl

Poznań, dnia 8.10.2018

Ocena rozprawy doktorskiej pt.

" Stężenia białek VEGF, EG-VEGF i sVEGF-R1 w płynie pęcherzykowym i surowicy oraz ekspresja mRNA dla VEGF i EG-VEGF w komórkach ziarnistych u kobiet poddanych kontrolowanej stymulacji jajników a ryzyko zespołu hiperstymulacji"

Lek. Małgorzaty Anny Nowickiej

Problem niepłodności partnerskiej dotyczy około 15 % par w okresie rozrodczym. Stres związany z diagnostyką i leczeniem niepłodności jest porównywalny do stresu w chorobie onkologicznej. Wiele par przychodzi wielomiesięczny lub wieloletni trud w celu posiadania potomstwa. Część par ze względu na różne wskazania lub niepowodzenia dotychczasowej terapii podchodzi do zapłodnienia pozaustrojowego. Wiadomym jest, że procedura IVF, ale również każda stymulacja jajczkowania jest związana ze stosowaniem preparatów doustnych takich jak: cytrynian klomifenu i/lub letrozol albo gonadotropin. Każdy lekarz stosujący tego typu terapię jest świadomy możliwości wystąpienia powikłań w postaci zespołu hiperstymulacji jajników oraz ciąż mnogich w przypadku stosowania stymulacji bez IVF. Zespół hiperstymulacji występuje rzadziej niż na początku ery IVF ze względu na stosowanie łagodniejszych stymulacji mnogiego jajczkowania i ograniczenie obecnie ustawą zapłodnienie 6 oocytów u kobiet poniżej 35 roku życia. Natomiast niezwykle ważnym tematem jest znalezienie czynników predykcyjnych wystąpienia OHSS u kobiet, co może dać możliwości uniknięcia tego powikłania.

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 138 stron i jest bardzo starannie rozplanowana.

KANCELARIA
Instytut Medyczny
01-211 Warszawa ul. Kasprzaka 17A

Wpłynęło
dnia: 2018 -10- 11

Spr. nr 1092/2018

Skierowano

Podpis

Wstęp pracy obejmuje 51 stron i jest bardzo obszerny. W tej części pracy, lek. Małgorzata Nowicka niezwykle wnikliwie i przejrzysto zapoznaje czytelnika z problemem nie tylko samego zespołu hiperstymulacji, ale również z niepłodnością oraz sposobami stymulacji w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego. W podrozdziałach wstępu bardzo dokładnie zostały opisane zespół hiperstymulacji jajników poprzez jego sposoby powstawania, objawy, podział i leczenie. Doktorantka opisała bardzo dokładnie wszystkie możliwe powikłania ze śmiertelnością włącznie. Kolejny podrozdział wstępu został poświęcony wszystkim klasyfikacjom, jakie obecnie są używane z dokładnym ich opisem. Następne podrozdziały opisują epidemiologię, czynniki ryzyka tego zespołu oraz sposoby na zmniejszenie częstości jego występowania ze szczególnym uwzględnieniem sposobu zakończenia stymulacji. Autorka na kolejnych kilkunastu stronach opisuje możliwe mechanizmy patogenetyczne powstawania zespołu OHSS. Zgodnie z tematem doktoratu dokładnie opisuje potencjalną rolę VEGF i jego receptorów w patofizjologii jajnika oraz w stymulacji mnogiego jajeczkowania. Autorka opisuje wszystkie rodzaje receptorów dla VEGF tj. błonowe i rozpuszczalne oraz rolę, jaką spełniają. Ostatnia część wstępu jest opisem stanu badań w literaturze na podjęty przez doktorantkę temat i stanowi uzasadnienie wybranego problemu. Całość przedstawionej treści jest przejrzysta, choć momentami moim zdaniem zbyt obszerna, a autorka w sposób dokładny, cytując bardzo obszernie pozycje piśmiennictwa, zawarła najistotniejsze elementy współczesnej wiedzy dotyczące zespołu hiperstymulacji jajników.

Celem pracy była identyfikacja mechanizmów powstawania zespołu hiperstymulacji u pacjentek poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników na podstawie stężeń VEGF, EG-VEGF i sVEGF-R1 w płynie pęcherzykowym i surowicy oraz ekspresji mRNA VEGF i EG-VEGF w komórkach ziarnistych i został przedstawiony w sposób jasny oraz w pełni uzasadniony we wstępie pracy.

Szczegółowe cele zostały zawarte w 7 sekwencjach, z których 2 pierwsze są zbyt ogólne i niepotrzebnie jeszcze raz powtórzone, wynikają bezpośrednio z celu ogólnego. Hipoteza badawcza jest postawiona poprawnie.

W rozdziale materiał i metody doktorantka przedstawiła zebrane grupy badawcze o zbliżonej liczebności. Badanie objęło trzy grupy: I C- pacjentki stymulowane w cyklu naturalnym n=48, II LP- pacjentki wg protokołu długiego, n=49 i III A- chore stymulowane wg protokołu z antagonistą n=51.

Doktorantka przedstawiła kryteria włączenia i wyłączenia do badań. Bardzo dokładnie zostały opisane procedury pobrania materiału i oznaczania zaplanowanych badań. Lek. Małgorzata Nowicka opisała zastosowane metody immunoenzymatyczne do oznaczania VEGF, EG-VEGF oraz sVEGF R1 we krwi oraz w płynie pęcherzykowym. Doktorantka przedstawiła sposób oznaczania ekspresji genów VEGF i EG-VEGF metodą real-time PCR.

Rozdział wyniki obejmuje 16 stron opisu wszystkich przeprowadzonych badań popartych dwoma tabelami oraz 16 rycinami. Godnym podkreślenia jest fakt, że sposób przedstawienia przez lek. Małgorzatę Nowicką uzyskanych wyników jest logiczny i czytelny, zarówno w części opisowej jak również graficznej.

Doktorantka w tabeli numer 11 przedstawiła dokładną charakterystykę badanych trzech grup pacjentek. Grupa kontrolna na naturalnym cyklu była statystycznie starsza od pozostałych 2 grup pacjentek. Grupa II, czyli na protokole długim była najczęściej pierwszym IVF, a trzecie lub kolejne IVF dotyczyły istotnie więcej pierwszej i ostatniej grupy badanej. Proszę o wyjaśnienie takiego doboru grup badanych. Dodatkowo poproszę o wytłumaczenie wyniku stężenia estradiolu w grupie bez stymulacji na naturalnym cyklu, który był największy 5977pmol/l w porównaniu do 5770,39 i 5402 pmol/l w pozostałych grupach, mimo iż ilość pęcherzyków w tej grupie była 2,3 w porównaniu do 16,2 i 12,8 w grupach ze stymulacją.

W dyskusji, która obejmuje 13 strony doktorantka nie tylko omawia uzyskane w pracy wyniki, ale z dużą swobodą i zjawstwem podejmuje próbę ich interpretacji oraz wyjaśnienia możliwych mechanizmów leżących u podstaw rozwoju zespołu OHSS.

Wyciągnięte przez doktorantkę wnioski są adekwatne do uzyskanych przez nią wyników i w pełni korespondują z założonymi w pracy celom.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że autorka z dużą swobodą posługuje się niezwykle bogatymi, współczesnymi pozycjami piśmiennictwa, co dodatkowo podkreśla znajomość podjętego problemu i warsztatu naukowego doktorantki oraz podnosi wartość pracy.

Podsumowując, należy stwierdzić, że lek. Małgorzata Nowicka po raz pierwszy dokonała kompleksowej analizy czynników VEGF w patogenezie powstawania OHSS. Wiemy, że wystąpienie ciężkiego zespołu hiperstymulacji jajników może być zagrożeniem życia i bardzo ważne jest zapobieganie i zidentyfikowanie potencjalnej grupy narażonej na to powikłanie.

Oprócz klasycznych czynników ryzyka brakuje dokładnych markerów narażenia na OHSS. Najważniejszym osiągnięciem pracy jest wykazanie roli VEGF w powstawaniu OHSS. Doktorantka wykazała, iż w dniu pobrania oocytów w przypadku wczesnego OHSS występuje niższe stężenie VEGF w dużych pęcherzykach i wyższe stężenie sVEGF-R1. Podała również punkt odcięcia stosunku $VEGF/sVEGF-R1 = 0,281$ pg/ml, powyżej którego ryzyko wystąpienia OHSS było niskie. Jest to ważny praktyczny aspekt przedstawionej pracy.

Rozprawa doktorska została wykonana precyzyjnie z dużym nakładem pracy, napisana jest rzeczowo i przejrzysto. Należy podkreślić niezwykłą staranność doktorantki i brak błędów językowych w ocenianej pracy.

Przedstawiona do oceny rozprawa upoważnia mnie do wystąpienia do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie lek.med. Małgorzaty Anny Nowickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Dr hab.n.med. Beata Banaszewska

