

Titl.

Děkanát 1. LF UK v Praze,
Kateřinská 32
121 08 Praha 2

V Praze, dne 10.9.2008

Věc: Oponentský posudek na doktorskou disertační práci – studijní program biomedicina – oborová rada Experimentální chirurgie - MUDr. Hana Belošovičová (roz. Víšková).

Oponovaná disertační práce MUDr. Hany Belošovičové nese název:
Koncentrace plazmatického cysteinu ve fyziologickém těhotenství a těhotenství s následným rozvojem preeklampsie..

Je zaměřena na problematiku závažné těhotenské patologie – postihující nejen těhotnou ženu, ale i plod, ale mající dopad i na další vývoj zdravotního stavu nemocné ženy.

Vychází z toho, že v poslední době se výzkum v této oblasti soustřeďuje na vztah aminothiolů (autorka disertace z této skupiny vybrala cystein, homocystein, cysteinylglycin a glutathion) a k změnám jejich hladin v souvislosti s různými těhotenskými patologiemi, včetně preeklampsie, kde je hledána souvislost s těhotenskými komplikacemi v jejichž etiopatogenezi se předpokládá i podíl vaskulárního poškození.

V úvodu disertační práce je autorkou obsáhle uveden přehled o zkoumané problematice, včetně základních charakteristik a již publikovaných závěrů. Dále

jsou zde stanoveny hypotézy a cíle výzkumu u fyziologického těhotenství v jeho průběhu, srovnání se zdravými netěhotnými a těhotnými ženami s preeklampsií tomto pořadí :

1. Fyziologické těhotenství

Cílem bylo zjistit normální hladiny celkového plazmatického cysteinu u normotenzních těhotných v průběhu těhotenství.

Nulová hypotéza č. 1: Hladina cysteinu a dalších sledovaných aminothiolů je ve fyziologickém těhotenství v 19.-21.týdnu a ve 30.-32.týdnu stejná.

2. Těhotné versus netěhotné

Cílem bylo porovnat hladiny celkového plazmatického cysteinu u normotenzních těhotných a netěhotných žen.

Nulové hypotéza č. 2: Hladina cysteinu je ve fyziologickém těhotenství stejná jako u netěhotných.

3. Preeklampsie.

Cílem bylo porovnat hladiny celkového plazmatického cysteinu u normotenzních těhotných a těhotných s následným rozvojem preeklampsie.

Nulová hypotéza č.3: Hladina celkového plazmatického cysteinu v 19.-21.týdnu těhotenství a ve 30.-32.týdnu těhotenství stejná jako v těhotenství s následným rozvojem preeklampsie.

Metodika:

Do studie bylo zařazeno 65 zdravých primipar. U každé těhotné byl nabrán vzorek krve v 19.-21.a 30.-32.týdnu těhotenství. Hladiny celkového plazmového

cysteinu, homocysteinu, cysteinylglycinu a glutathionu byly stanoveny HPLC metodou.

Hladiny cysteinu u těhotných byly porovnány s hladinami cysteinu u kontrolního souboru netěhotných žen (n 63 a n 65). Definice preeklampsie vycházela z mezinárodně uznávané definice International Society for the study of hypertension in pregnancy v závislosti na naměřených hodnotách krevního tlaku. V souboru sledovaných osob tato kritéria splňovaly 3. Z těchto důvodů byly tyto výsledky hodnoceny s opatrností a pozornost řešitelky se obrátila hlavně na studium změn během gravidity a srovnání se zdravými, netěhotnými ženami.

Data byla analyzována pomocí statistického software STATISTICA 7 a STATA 8. Analýza hladin aminothiolů (cysteinu, homocysteinu, cysteinylglycinu a glutathionu) v krvi těhotných žen v 19.-21.týdnu těhotenství a v 30.-32.týdnu těhotenství byla provedena pomocí párového *t*-testu s odhadem rozptylu. Porovnání hladin celkového cysteinu v krvi těhotných žen a žen netěhotných bylo provedeno pomocí nepárového *t*-testu s odhadem rozptylu. Hlubší studium dat, zejména vyšetření vztahu cysteinu a některých dalších stanovovaných aminothiolů a sledovaných parametrů pacientek, bylo realizováno pomocí regresní analýzy. Výsledky jsou pak uvedeny v přehledných tabulkách a grafech. Studie byla schválena etickou komisí I.LF UK a VFN v Praze, účastnice s účastí ve studii souhlasily

Výsledky: Hladina celkového plazmatického cysteinu u normotenzních těhotných byla signifikantně nižší ve třetím trimestru v porovnání s trimestrem druhým (medián 176.1 $\mu\text{mol/l}$ [163.0, 189.4] versus 187.4 $\mu\text{mol/l}$ [178.7, 205.2], $P < 0.001$). Hladiny ostatních aminothiolů se nelišily. U třech z 65 těhotných došlo k rozvoji mírné preeklampsie. Hodnoty t-Cys ve třetím trimestru u těhotných s následným rozvojem preeklampsie vykazovaly nárůst, nebo menší pokles než u normotenzních těhotných.

Závěr: Celkový plazmatický cystein je signifikantně nižší ve třetím trimestru než v trimestru druhém. Tento pokles je pravděpodobně dán spotřebou cysteinu plodem. Cystein může být pro plod esenciální nebo semiesenciální aminokyselinou. Celkový plazmatický cystein je u těhotných signifikantně nižší než u netěhotných. Nedostatečný pokles t-Cys v průběhu těhotenství může být rizikovým faktorem následného rozvoje preeklampsie.

Uvedené nálezy v oponované doktorské disertační lze tedy považovat za nové vědecké poznatky a zajisté budou mít vliv na další rozvoj vědního oboru, zaměřeného na problematiku této nebezpečné komplikace těhotenství. Výsledky práce byly publikovány v mezinárodním recenzovaném časopise *Fetal Diagnosis and Therapy*, autorka disertace jako první autor ve dvou sděleních.

Diplomová práce je uvedena na 85 stránkách textu, doplněna 155 odkazy. V přehledu je ještě uvedeno 12 dalších publikací článků na dané téma, kde je autorka disertace v 6 případech vedena jako první autor. Je též se svým školitelem doc.MUDr.P.Caldou spoluautorkou celostátně platných doporučení k prenatálnímu screeningu vrozených vývojových vad plodu, včetně jejich ultrazvukové diagnostiky.


K práci mám ještě tyto otázky:

1. Jaký má vliv doporučovaná suplementace kyselinou listovou na hladinu homocysteinu u těhotných žen ?
2. Jaká hlavní nebezpečí plynou pro ženu po prodělané preeklampsii v jejím dalším životě ?

Závěr oponentského posudku:

Autor disertační doktorské práce splnil hlavní cíle výzkumu a plně osvědčil, že je schopen samostatné vědecké práce při klinickém experimentu.

Doktorskou disertační práci hodnotím kladně a doporučuji, aby MUDr. Haně Belošovičové byl udělen titul Ph. D.



Prof. MUDr. Jan Kvasnička DrSc.
1. interní klinika 1. LF UK Praha

Příloha: disertační práce

1x zpět.