

Łódź, dnia 27 kwietnia 2019 r.

**Dr hab. n med. Michał Radwan**

Kierownik Oddziału Ginekologii  
i Ośrodka Medycznie Wspomaganej  
Prokreacji – Szpital Gameta Łódź  
ul. Rudzka 34/36  
95-030 Rzgów k/Łodzi  
Prof. nadzw. PWSZ w Płocku

**Recenzja rozprawy doktorskiej**

**lekarz Natalii Ignaszak-Kaus**

**pt. Ocena zależności występowania nudności, wymiotów oraz bólu  
pooperacyjnego po laparoskopii i histeroskopii ginekologicznej  
od stężeń estradiolu, progesteronu, serotoniny  
oraz polimorfizmu genów ich receptorów.**

Wiele lat temu wykazano, że zabiegi endoskopowe są korzystniejsze od tradycyjnych operacji ginekologicznych wykonywanych na drodze laparotomii oraz mało precyzyjnych inwazyjnych zabiegów wewnątrzmacicznych. W związku z tym laparoscopia i histeroscopia są uznane za złoty standard w większości schorzeń ginekologicznych. Zabiegi te cechują się dużą precyzją, krótkim czasem hospitalizacji, minimalnymi bliznami. Dodatkowo obecnie dostępna technologia umożliwia archiwizację przebiegu operacji, wielośrodkowe konsultacje interdyscyplinarne w trakcie zabiegu a nawet operacje na odległość.

Niestety nadal nie udało się w pełni wyeliminować istotnych problemów klinicznych jakim są nudności i wymioty (ang. Post-Operative Nausea and Vomiting - PONV) oraz ból pooperacyjny. Pomimo małej inwazyjności zabiegów endoskopowych powyższe problemy są uciążliwe dla pacjentów oraz wydłużają czas



hospitalizacji i rekonwalescencji. Zwiększa to nie tylko bezpośrednie koszty leczenia ale wpływa też na okres nieobecności w pracy.

Powyższy problem ma bardzo istotne znaczenie ponieważ coraz więcej zabiegów endoskopowych zwłaszcza w diagnostyce i leczeniu niepłodności jest wykonywanych ambulatoryjnie lub z planowanym minimalnym czasem hospitalizacji w ramach tak zwanej „chirurgii jednego dnia”.

Czynnikiem ryzyka PONV jest płeć żeńska. Pozawala to przypuszczać, że żeńskie hormony płciowe mogą mieć wpływ na nasilenie tych dolegliwości. Tym bardziej interesujący jest temat dysertacji, która została mi przedstawiona do oceny przez Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Praca składa się 132 stron i została podzielona na 11 rozdziałów zgodnie z przyjętymi zasadami. Na początku doktorantka zamieściła czytelny spis treści oraz wykaz stosowanych skrótów. Praca kolejno zawiera: wstęp, cel pracy, materiał i metodykę, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz spis tabel i rycin. Dodatkowo w suplemencie zostały zamieszczone wzory ankiet wypełnianych przez pacjentki i lekarza.

## **Wstęp**

We wstępie przedstawiono szczegółowo problem występowania PONV oraz bólu pooperacyjnego. Następnie doktorantka omówiła definicję nudności i wymiotów oraz drogi przewodzenia odruchu wymiotnego. Kolejna część wstępu zawiera szczegółowy opis przyczyn wymiotów pooperacyjnych. Wśród najczęstszych przyczyny tych dolegliwości zostały wymienione:

- użyte środki znieczulające i przeciwbólowe,
- uszkodzenie tkanek w czasie zabiegu,
- ból pooperacyjny i lęk przed zabiegiem.

Wśród operacji o największym ryzyku PONV zalicza się laparoskopowe zabiegi ginekologiczne. Ma to związek z rozciąganiem i podrażnieniem otrzewnej oraz uciskiem na żołądek i jelita wywieranym przez odmě.

W dalszej części wstępu opisane są chemiczne i farmakologiczne przyczyny wymiotów pooperacyjnych (między innymi dwutlenek węgla stosowany celem wytworzenia odmy, opioidy, anestetyki wziewne). Na końcu przyczyn występowania wymiotów opisane jest działanie serotoniny i substancji P jako mediatorów w miejscu uszkodzenia tkanek.

Doktorantka zwraca uwagę, że farmakoterapia wymiotów pooperacyjnych nie jest pozbawiona efektów ubocznych. W związku z tym należy zwrócić przede wszystkim uwagę na profilaktykę opartą o szczegółową ocenę czynników ryzyka wystąpienia PONV.

W kolejnej części wstępu omówione zostały źródła bólu pooperacyjnego oraz jego przewodzenie. W sposób zrozumiały zostały przedstawione metody profilaktyki i leczenia bólu pooperacyjnego. Zwrócono uwagę na to, że współczesne metody leczenia bólu powinny przede wszystkim skupiać się na zapobieganiu jego wystąpieniu – zgodnie z tak zwaną zasadą analgezji z wyprzedzeniem. Takie postępowanie poprawia satysfakcję pacjenta, przyspiesza rekonwalescencję i skraca pobyt w szpitalu.

Należy zaznaczyć, że opisy zostały uzupełnione schematami odpowiednio przygotowanymi przez doktorantkę. W sposób istotny ułatwia to zrozumienie występowania nudności, wymiotów oraz bólu pooperacyjnego.

## **Cel pracy**

Doktorantka założyła w swojej pracy cele o bardzo ważnym znaczeniu nie tylko naukowym ale również praktycznym. Przeprowadzone badania miały odpowiedzieć na pytanie czy okres cyklu miesięczkowego w jakim są przeprowadzane zabiegi ginekologiczne ma wpływ na częstość występowania PONV oraz bólu pooperacyjnego. Ponadto podjęto próbę określenia czy istnieją predyspozycje genetyczne do występowania wyżej wymienionych problemów pooperacyjnych.

W związku z powyższym analizie poddano:

1. nasilenie PONV oraz bólu pooperacyjnego w pierwszej dobie po zabiegu,
2. zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe i przeciwwymiotne,
3. wpływ fazy cyklu na PONV i ból pooperacyjny,

4. stężenia estradiolu, progesteronu i serotoniny oraz ich wpływ na ból pooperacyjny,
5. wiek, BMI, czas trwania operacji na występowanie PONV i bólu pooperacyjnego,
6. częstość występowania dolegliwości pooperacyjnych od polimorfizmów genów receptora progesteronowego, estrogenowego oraz serotoninowego.

## **Materiał i metody**

Badanie przeprowadzono na dość dużej grupie 300 pacjentek leczących się z powodu niepłodności w Klinice Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. U pacjentek wykonano histeroskopię i laparoskopię. Opisana wcześniej główna przyczyna zabiegu – niepłodność miała istotny wpływ na charakterystykę i homogenność badanej grupy (pacjentki młode, przed 40 rokiem życia z niskim ryzykiem pooperacyjnym, bez obciążeń). Dodatkowo wykluczono pacjentki w trakcie menstruacji, przyjmujące leki hormonalne, psychiatryczne, a także palące papierosy, ze skłonnościami do choroby lokomocyjnej, uczulone na jakiegokolwiek leki przeciwbólowe i przeciwwymiotne.

Na wykonanie analizy uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu nr 1047/15. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej.

Występowanie bólu i PONV oceniano na podstawie ankiety. Ból oceniany był w 11- punktowej skali NRS, natomiast PONV oceniano zgodnie ze schematem: 0 - brak dolegliwości, 1 - nudności, 2 - wymioty. Analizie poddano też konieczność podawania leków przeciwwymiotnych i przeciwbólowych (opiodowych i nieopiodowych) w okresie pooperacyjnym.

Należy zaznaczyć, że ze szczególną starannością oceniano fazę cyklu w jakiej znajdowała się pacjentka w czasie zabiegu. Zastosowano do tego kilka metod: wywiad, ocenę hormonalną, obraz ultrasonograficzny oraz wizualizację jajników podczas laparoskopii.

Stężenie estradiolu, progesteronu i serotoniny oznaczane było metodą ELISA-testem immunoenzymatycznym. W celu przeprowadzenia badań genetycznych,



wyzolowane DNA powielano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR). Produkty PCR porównywano ze wzorcem wielkości przy użyciu elektroforezy. Polimorfizmy badanych genów oznaczano przy pomocy techniki PCR połączonej z analizą polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (PCR-RFLP).

W celu oceny dolegliwości pacjentek, wykonano statystyczną agregację danych. Dzięki takiej metodzie przedstawienia danych, oceniono nasilenie występowania poszczególnych dolegliwości przez cały okres pooperacyjny, na podstawie punktowych ocen pacjentek w poszczególnych godzinach po zabiegu.

## **Wyniki**

Wyniki zostały opisane w 4 punktach. Dodatkowo zostały czytelnie przedstawione w postaci 5 wykresów i 6 tabel. Należy zaznaczyć, że stwierdzenie niepłodność idiopatyczna – kilkakrotnie używane przez doktorantkę powinno być zastąpione „niepłodnością nieokreśloną” (zgodnie z zaleceniami ESHRE, PTGP, PTMRiE oraz ICD-10).

Dwie trzecie pacjentek (200 kobiet) miało wykonany zabieg w fazie folikularnej, natomiast jedna trzecia (100 pacjentek) operowana była w lutealnej fazie cyklu miesięczkowego.

W grupie chorych operowanych w fazie folikularnej, natężenie PONV było mniejsze (silne dolegliwości zgłosiło jedynie 34% kobiet). Natomiast wśród chorych, u których zabieg przeprowadzono w fazie lutealnej, natężenie PONV było znamienne większe (silne dolegliwości zgłaszało 52% kobiet) ( $p=0,0036$ ).

Doktorantka nie wykazała wpływu fazy cyklu na nasilenie bólu oraz wpływu czasu trwania operacji oraz wieku pacjentek na oceniane dolegliwości ( $p>0,05$ ).

Nie wykazano również zależności pomiędzy stężeniami hormonów płciowych oraz serotoniny a nasileniem bólu i PONV ( $p>0,05$ ). Wykazano natomiast, iż stężenie serotoniny było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentek, które wymagały podania opioidowych leków przeciwbólowych i wynosiło średnio 160 ng/ml, natomiast w grupie, w której nie podawano leków, stężenie serotoniny było wyższe i wynosiło 216 ng/ml ( $p=0,006$ ).

*UW*

Analizowane w rozprawie polimorfizmy receptorów: estrogenowego (ESR1), progesteronowego (PRG) oraz serotoninowych (HTR1B, HTR2A, HTR2C, HTR3A, HTR3B), nie miały wpływu na nasilenie dolegliwości pooperacyjnych ( $p > 0,05$ ).

## Dyskusja

Dyskusja została przeprowadzona wyczerpująco i rzetelnie. Doktorantka szczegółowo przeanalizowała otrzymane wyniki a następnie porównała je z aktualnie dostępnym piśmiennictwem.

## Wnioski

Przedstawione wnioski są zgodne z celami pracy i wynikają z przeprowadzonych badań. Doktorantka przedstawiła kolejno cztery wnioski:

1. Ból oraz nudności i wymioty, występujące po histero-laparoskopiach, są częste i stanowią istotny problem kliniczny.
2. Planowe zabiegi endoskopowe korzystniej jest przeprowadzać w fazie folikularnej u kobiet, gdyż ryzyko pojawienia się nudności i wymiotów jest wtedy mniejsze, natomiast faza cyklu nie odgrywa istotnej roli w natężeniu bólu pooperacyjnego.
3. Pacjentki z niższym stężeniem serotoniny w surowicy krwi wymagają częściej podania opioidowych leków przeciwbólowych po operacjach histero-laparoskopowych.
4. Badane polimorfizmy genetyczne nie mają wpływu na nasilenie powyższych dolegliwości pooperacyjnych.

Do rozważenia poddaję dodanie do wniosków informacji, że stężenie estradiolu i progesteronu nie wpływało na dolegliwości pooperacyjne pacjentek.

Planowe operacje ginekologiczne są zazwyczaj wykonywane w fazie folikularnej cyklu. W przypadku histeroskopii powszechnie wiadomo, że ma to związek z lepszą wizualizacją jamy macicy ponieważ błona śluzowa nie jest rozbudowana.

Natomiast laparoskopowa wizualizacji narządów miednicy z punktu widzenia praktycznego może być wykonywana w dowolnej fazie cyklu. Jednakże w przypadku

kontroli drożności jajowodów preferowana jest faza folikularna. Ma to związek z niektórymi kanonami etycznymi - ponieważ unikamy możliwości wypłukania zarodka z jajowodu po potencjalnym zapłodnieniu.

Tym bardziej ciekawe i istotne z punktu praktycznego są badania i wnioski wynikające z pracy Pani Natalii Ignaszak-Kaus. Wskazują one na dodatkowe, tym razem poparte dowodami naukowymi wskazania do wykonywania zabiegów laparoskopowych w fazie folikularnej cyklu.

W przyszłości z punktu widzenia praktycznego ciekawe było by rozszerzenie badań o pacjentki stosujące dwuskładnikową tabletkę antykoncepcyjną. Odpowiedź na pytanie czy istnieją dodatkowe, poza możliwością planowania zabiegów, korzyści z operacji ginekologicznej w trakcie DTA miała by również istotne walory praktyczne.

### **Streszczenie**

Streszczenie w języku polskim i języku angielskim umożliwia szybkie zorientowanie się w temacie, celach, metodyce, wynikach oraz wnioskach wynikających z pracy.

### **Piśmiennictwo**

Rozdział ten zawiera prawidłowo dobraną, dość obszerną bibliografię składającą się z 243 pozycji aktualną bibliografię uporządkowaną alfabetycznie.

### **Podsumowanie recenzji**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska w mojej opinii spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych zgodnie z aktualnie obowiązującym w prawem. Na tej podstawie pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie Pani Natalii Ignaszak-Kaus do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*prof. nadzw. dr hab. n. med.*  
**Michał Radwan**  
specjalista ginekologii i położnictwa  
specjalista endokrynologii  
ginekologicznej i rozrodczości  
9731361

*Michał Radwan* 7