
AUTOREFERAT

dr n. med. Karolina Chmaj-Wierzchowska

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Poznań 2015**

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: Karolina Chmaj-Wierzchowska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuły rozprawy doktorskiej.

2007r. - doktor nauk medycznych; Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

promotor: prof. dr hab. Krzysztof Szymanowski, rozprawa doktorska pt.:

„Ocena skuteczności szczepionki RESAN w immunoprofilaktyce i immunoterapii endometriozy na modelu zwierzęcym.”

2006 r. - magister zdrowia publicznego; Zaoczne Studia Uzupełniające z Zarządzania w Opiece Zdrowotnej/ Zdrowie Publiczne, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

promotor: prof. dr hab. Tomasz Opala, praca magisterska pt.:

„Podstawowe typy analiz ekonomicznych w opiece zdrowotnej”.

2015 – w trakcie kursu specjalistycznego dla lekarzy przewodniczących zespołów kontroli zakażeń szpitalnych. Narodowy Instytut Leków - Warszawa

2010 r. - specjalista w zakresie położnictwa i ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

2005 r. – ukończony kurs podstawowy „Podstawy Evidence – Based Medicine” w Krakowie

2002 r. - lekarz medycyny; Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

3. Informacje dotyczące zatrudnienia w jednostkach naukowych/artystycznych

od 2011 r. do chwili obecnej – adiunkt, Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Wydział o Nauk o Zdrowiu Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

od 2008 do 2011 – asystent Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Wydział o Nauk o Zdrowiu Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

od 2003 r. - młodszy asystent w Klinice Zdrowia Matki i Dziecka, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny UM w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

od 2015 r. – przewodniczący komitetu i zespołu kontroli zakażeń szpitalnych w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Kliniknym UM w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art.16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.):

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Cykl 7 prac stanowiących rozprawę habilitacyjną pt. ” Wpływ czynników chemokinowych i niechemokinowych w występowanie torbieli endometrialnych oraz dolegliwości bólowe miednicy mniejszej”

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

1. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Małgorzata Kampioni, Maciej Wilczak, Tomasz Opala. Tytuł: Do inflammatory factors play a significant role in etiopathogenesis of endometrial cysts? Pt. 1. Ann. Agric. Environ. Med. 2013;20(4):854-858
KBN/MNiSW: 30.000 pkt. (praca oryginalna)

2. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Ksenia Stryjakowska, Krzysztof Szymanowski, Tomasz Opala. The infectious factor of endometriosis and endometrial cysts - preliminary research. Pol. Prz. Nauk Zdr. 2008;4 (17):233-237
KBN/MNiSW: 2.000 pkt. (praca pogładowa)

3. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Małgorzata Kampioni, Maciej Wilczak, Stefan Sajdak, Tomasz Opala. Novel markers in the diagnostics of endometriomas – urocortin, ghrelin and leptin or leucocytes, fibrinogen and CA-125? Taiwan J Obstet Gynecol 2015;54(2):126-130
KBN/MNiSW: 15.00 pkt.; IF: 1.261 (praca oryginalna)

4. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Małgorzata Kampioni, Maciej Wilczak, Stefan Sajdak, Tomasz Opala. The role of chemokine and non-chemokine factors in pain-related complaints in patients with endometrial cysts. Ginek. Pol. 2015;86(2):94-99
KBN/MNiSW: 15.000 pkt.; IF: 0.675 (praca oryginalna)

5. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Małgorzata Kampioni, Maciej Wilczak, Stefan Sajdak, Tomasz Opala. Assessment of pain and stress intensity among female patients with ovarian endometriomas vs. teratomas. Pain. Res. Manag. 2015;20(3):133-136
KBN/MNiSW: 20.000 pkt.; IF: 1.39 (praca oryginalna)

6. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Beata Pięta, Tomasz Czerniak, Tomasz Opala. Endometriosis in a post-laparoscopic scar - case report and literature review. Ginek. Pol. 2014; 85(5):386-389
KBN/MNiSW: 15.000 pkt.; IF: 0.675 (praca kazuistyczna)

7. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Małgorzata Kampioni, Maciej Wilczak, Adam Malinger, Tomasz Opala. Immunological or inflammatory etiopathogenesis of endometriosis and endometrial cysts - review literature. Pol. Prz. Nauk Zdr. 2012;2 (30):171-175
KBN/MNiSW: 2.000 pkt.

Łączny Impact Factor publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: 4.001

Łączna Punktacja Min. Nauki publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe: 99.00

b) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. prac/pracy i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Endometrioza jest estrogenozależną, przewlekłą chorobą, polegającą na implantacji i rozroście endometrium poza jamę macicy o podłożu immunologicznym i zapalnym, w przebiegu której dominuje komponenta bólowa. Występuje pod postacią wszczepów i zrostów otrzewnowych jak również torbieli endometrialnych (średnio u 17-44% pacjentek w wieku rozrodczym). Dokładna etiopatogeneza torbieli endometrialnych do dnia dzisiejszego nie została jednoznacznie zdefiniowana. Powszechnie uważa się, że do ich rozwoju dochodzi w wyniku refluku i przyczepiania się fragmentów nabłonka jajnika, inwaginacji kory i rozrostu torbieli. Jajnik dzięki sprzyjającemu środowisku hormonalnemu jest podatny na implantację i rozwój ektopowego endometrium. Komórki endometrialne wnikając w głąb podścieliska przyczyniają się do powstawania pojedynczych lub mnogich torbieli, nierzadko dużych rozmiarów, wypełnionych brunatną mazistą treścią zagęszczoną krwią i złuszczonej komórek. Niezależnie od przytaczanej powyżej teorii, wydaje się, że implantację i rozwój fragmentów endometrium w ektopowym miejscu umożliwiają zmiany w układzie immunologicznym [1]. Niestety w ogólnodostępnych, medycznych bazach danych brak jest jednoznacznych informacji dotyczących etiologii torbieli endometrialnych i komponenty bólowej w przebiegu choroby.

Endometrioza nazywana jest także chorobą „chorych makrofagów”. Ilość makrofagów w płynie otrzewnowym u kobiet z rozpoznaną endometriozą jest znacznie zwiększona, jednak ich zdolności do cytolizy innych komórek i właściwości fagocytarne są istotnie obniżone [2,3,4,5,6,7]. Oprócz wspomnianych już zaburzonych funkcji fagocytarnych makrofagi wydzielają szereg cytokin, które stymulują adhezję oraz wspomagają rozwój i proliferację komórek, inicjując angiogenezę [2,3,4,5,6,7]. Cytokiny oraz niskocząsteczkowe białka z grupy cytokin - chemokiny należą do dużej grupy rozpuszczalnych białek, odgrywających znaczącą rolę w indukcji i ukierunkowywaniu odpowiedzi immunologicznej. Białka te uczestniczą m.in. w reakcjach zapalnych i odpornościowych organizmu (interleukiny, czynnik martwicy nowotworów) oraz w procesach wzrostu i różnicowania komórek (czynniki wzrostu) [2,3,4,5,6,7]. Jednak ich działanie jest zazwyczaj ograniczone do miejsca reakcji, gdyż są produkowane przejściowo (po zadziałaniu bodźca) przez miejscowo zaktywowane komórki [2,3,4,5,6,7]. Poziom m.in. IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 i RANTES (czynnika chemotaktycznego dla limfocytów, chemokiny CCL5, ang. Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted), czynnika chemotaktycznego monocytów -1 i -2 (MCP-1 i MCP-2, chemiokina CCL2 i CCL8) oraz białka zapalnego makrofagów – 1 alfa i -1 beta (MIP - 1 alfa i MIP 1 beta, chemiokina CCL3 i CCL4) niejednokrotnie koreluje ze stopniem zaawansowania klinicznego choroby. Stężenie IL-8 jest podwyższone w zaawansowanych stadiach choroby a poziom IL-6 jest znacznie wyższy w przypadku torbieli endometrialnych jajnika [2,3,4,5,6,7]. Mechanizm działania i funkcja poszczególnych, wymienionych cytokin jest wielokierunkowa. Rola pozostałych czynników takich jak urokortyny, leptyny, ghreliny w etiopatogenezie torbieli endometrialnych i endometriozy oraz występowaniu bólu w tym schorzeniu jest nadal przedmiotem badań. Niezależnie od przytoczonych powyżej teorii, implantację i rozwój fragmentów endometrium w ektopowym miejscu umożliwiają zmiany w układzie immunologicznym a problem etiologii torbieli endometrialnych i bólu wydają się być wciąż pomijany przez wielu autorów [4].

Rola chemokin w etiologii endometriozy pozostaje nadal w sferze badawczej, chociaż obecnie uważa się, że m.in. chemokiny mogą być odpowiedzialne za występowanie endometriozy w okresie menopauzy [8]. Rozpoznanie endometriozy po zakończeniu okresu rozrodczego przez długi czas było postrzegane, jako mało prawdopodobne. Wydawało się, że naturalny hipoeestrogenizm powinien zatrzymać progresję choroby. Obecnie sugeruje się, iż

wpływ na ujawnienie się zmian endometrialnych może mieć stosowanie terapii hormonalnej lub otyłość (tkanka tłuszczowa jako źródło estrogenów). Dlatego uważa się, że obecność lub brak estrogenów to nie jedyny czynnik odpowiedzialny za rozwój choroby [8]. Również zwiększone stężenie jonów żelaza w płynie otrzewnowym koreluje ze stopniem zaawansowania endometriozy. Duże zainteresowanie budzi nadal kwestia markerów osoczowych w endometriozie i diagnostyce torbieli endometrialnych. Spośród licznych markerów biochemicznych jedynie białko CA-125 znalazło zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej [9].

Stopień odczuwania bólu w endometriozie nie jest proporcjonalny do stopnia zaawansowania choroby. Obecność małych ognisk endometriozy otrzewnowej może powodować silne dolegliwości bólowe, podczas gdy znacznych rozmiarów torbiele mogą nie dawać żadnych dolegliwości. Ponadto dolegliwości bólowe w przebiegu endometriozy mają charakter subiektywny. Ocena bólu powinna obejmować właściwe oszacowanie natężenia bólu, a także rozpoznanie rodzaju bólu. Ponadto istotna jest ocena rodzaju bólu z uwzględnieniem wzorca czasowego tj. bólu o charakterze stałym lub napadowym. Należy podkreślić, że niezbędne jest nie tylko ustalenie rodzaju i natężenia bólu, lecz także ocenę problemów psychicznych, socjalnych chorego i jego rodziny. Najczęściej, do oceny bólu, stosuje się skale numeryczne, wzrokowo-analogowe bądź słowne oceny natężenia bólu [10]. Pomimo iż wystarczają one do oceny natężenia bólu, są to skale jednowymiarowe.

Zainteresowana powyższym problemem zaplanowałam projekt badawczy dotyczący wpływu czynników chemokinowych i niechemokinowych na występowanie torbieli endometrialnych oraz dolegliwości bólowe miednicy mniejszej u kobiet z endometriozą.

Piśmiennictwo

1. Zabel M, Dziegiel P. *Histologia endometriozy. Ginekologia po Dyplomie. Zeszyt Edukacyjny*. 2007;10:13-17
2. Gazvani R, Templeton A. Review article. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;76:117-126
3. Tao Y, Zhang Q, Huang W, et al. The peritoneal leptin, MCP-1 and TNF- α in the pathogenesis of endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol* 2011;Apr;65(4):403-6
4. Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:245-263
5. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Review. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:21-34
6. Karczewski J, Kaszkowiak M, Nycz P, Wiktorowicz K. Interakcja płód-matka z punktu widzenia immunologa. III. Regulacja produkcji cytokin w ciąży. Łożysko jako „bariera immunologiczna”. *Prz Ginek Położ* 2006;6:71-79
7. Yang W, Chen H, Au H, Chang C, Huang C, Yen Y, Tzeng C. Serum and endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:305-318
8. Szubert M, Suzin J, Kowalczyk-Amico K. Konsekwencje endometriozy w menopauzie. *Prz Menopauz* 2012; 2: 142–145
9. Szubert M, Suzin J, Wierzbowski T, Kowalczyk-Amico K. CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis - preliminary results. *Arch Med Sci* 2012 Jul 4;8(3):504-8
10. Pyszkowska J. Possibilities of assessment chronic pain. Test of objectivation of assessment chronic pain for help modified sheet of assessment chronic pain. *Psychoonkologia* 1999;4:13-27

Cele szczegółowe projektu habilitacyjnego obejmowały:

1. Sprawdzenie czy na występowanie torbieli endometrialnych towarzyszy podwyższony poziom chemokin oraz czynników niechemokinowych, tak jak ma to miejsce w przypadku endometriozy otrzewnowej
2. Analizę wpływu stężenia chemokin oraz czynników niechemokinowych na stopień odczuwania dolegliwości bólowych w obrębie miednicy mniejszej i jemu towarzyszący poziom stresu w grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi
3. Ocenę stopnia nasilenia dolegliwości bólowymi miednicy mniejszej i jemu towarzyszący poziom stresu w grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi
4. Podsumowanie dotychczasowej wiedzy medycznej dotyczącej etiopatogenezy torbieli endometrialnych w przeglądzie piśmiennictwa

Cele te były realizowany poprzez porównanie poziomu chemokin oraz czynników niechemokinowych w surowicy krwi pacjentek z torbielami endometrialnymi i nowotworami niezłośliwymi jajnika o charakterze potworniaków dojrzałych.

Realizację celu głównego badałam przy pomocy:

- oznaczenia poziomu chemokin tj. MCP-1, MCP-2, MIP-1 α , MIP-1 β i RANTES oraz czynników niechemokinowych tj. leptyny, urokortyny, greliny, poziomu białka C-reaktywnego, fibrynogenu i żelaza, CA-125, morfologii krwi u pacjentek z torbielami endometrialnymi i zmianami o charakterze potworniaka dojrzałego w przydatkach

- wyznaczenia punktu odcięcia charakteryzującego się najwyższą czułością i swoistością w sytuacji występowania istotnej statystycznie różnicy w poziomach badanych parametrów,

- oceny stopnia nasilenia dolegliwości bólowych miednicy mniejszej i jemu towarzyszący poziom stresu w grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi i u pacjentek z niezłośliwymi zmianami w jajnikach o charakterze potworniaków dojrzałych przy pomocy sondażu ankietowego

- wykonania korelację poziomu MCP-1, MCP-2, MIP-1 α , MIP-1 β i RANTES oraz leptyny, urokortyny, greliny z oceną stopnia nasilenia dolegliwości bólowych miednicy mniejszej i jemu towarzyszący poziom stresu w w/w grupach

Materiał badawczy

Badaniem objęłam pacjentki w wieku 18-38 lat, leczone laparoskopowo w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, z powodu zmian w przydatkach o charakterze torbieli endometrialnych i potworniaków dojrzałych, w okresie od września 2009 r. do listopada 2012 roku. Do badania wybrałam pacjentki ze zmianami w jajnikach o charakterze potworniaków dojrzałych tj. z niehormonozależnymi zmianami, celem uniknięcia wpływu estradiolu na poziom chemokin w surowicy krwi. Ponadto wielkość zmian w przydatkach, w obu badanych grupach, była porównywalna, celem uniknięcia efektu różnych mas oddziałujących na otaczające tkanki miednicy mniejszej.

Kryterium kwalifikacji obejmowało: śródoperacyjne rozpoznanie torbieli endometrialnej bez współistniejącej makroskopowo endometriozy otrzewnowej i/lub nowotworu jajnika o charakterze potworniaka dojrzałego, nieobciążony wywiad położniczy, dobry stan zdrowia bez chorób współistniejących. W wywiadzie pacjentki nie były leczone z powodu niepłodności. W badaniach przedoperacyjnych nie stwierdzano nieprawidłowości w układzie krzepnięcia krwi. U wszystkich pacjentek laparoskopię wykonywano w I fazie cyklu. Kryterium wykluczenia z badania obejmowało: współistnienie torbieli endometrialnej

i potworniaka dojrzałego, obciążony wywiad położniczy, nieprawidłowości w układzie krzepnięcia krwi.

Po śródoperacyjnej, histopatologicznej weryfikacji pobranych fragmentów tkankowych, pacjentki zostały podzielone na dwie grupy badane. Grupę E (endometrialne torbiele) stanowiły kobiety z potwierdzonymi histopatologicznie torbielami endometrialnymi (n=48), bez współistniejących makroskopowych ognisk endometriozy otrzewnowej, w wieku $30 \pm 4,61$ lat, mediana (Me) 31 lat. Grupę T (potworniak dojrzały), stanowiły pacjentki po laparoskopowym leczeniu nowotworów jajnika o charakterze potworniaków dojrzałych (n=38), w wieku $27,03 \pm 4,52$ lat, Me = 26 lat.

Metody rekrutacji pacjentek jak i sposoby pozyskiwania materiału badawczego oraz jego przechowywania zostały uprzednio zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, z dnia 8 stycznia 2009 (Uchwała nr 10/2009).

Praca została sfinansowana ze środków na naukę w latach 2009-2013 jako projekt badawczy N N404 195037 pt.: „Przewlekły ból ograniczający funkcje społeczne a czynnik zapalny w etiopatogenezie endometriozy i torbieli endometrialnych.”

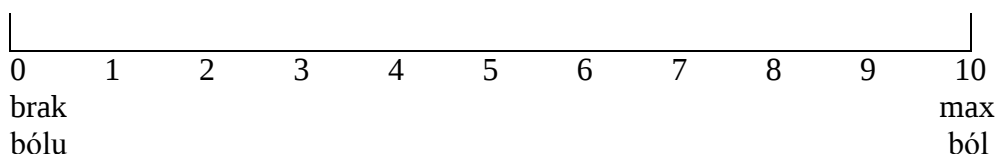
Metoda

Badanie przeprowadziłam za pomocą oznaczeń laboratoryjnych oraz przy użyciu badania sondażowego (kwestionariusza ankiety).

Krew do oznaczeń pobierano w dniu przyjęcia do szpitala tj. dzień przed zabiegiem, rano, na czczo. Część badań została wykonana w laboratorium szpitalnym (m.in. oznaczano poziom białka C-reaktywnego, żelaza, fibrynogenu i morfologii krwi oraz poziomu markera CA-125). Krew do pozostałych oznaczeń (MCP-1, MCP-2, MIP-1 α , MIP-1 β i RANTES oraz urokortyny, greliny i leptyny) została odwirowana i zamrożona w temperaturze -20°C. Poziom CCL2/MCP-1 (R&D, USA), CCL8/MCP-2 (R&D, USA), MIP-1 α (USCN, China), MIP-1 β (USCN, China) i CCL5/RANTES (R&D, USA) oraz urokortyny (USCN, China), greliny (Millipore, USA) i leptyny (Millipore, USA) w surowicy krwi określono za pomocą metody ELISA, podwójnych oznaczeń, celem weryfikacji błędu pomiaru. Stężenia określano w jednostce wartości pg/ml, jako średnią $\pm$ SD (odchylenie standardowe) i medianę (Me).

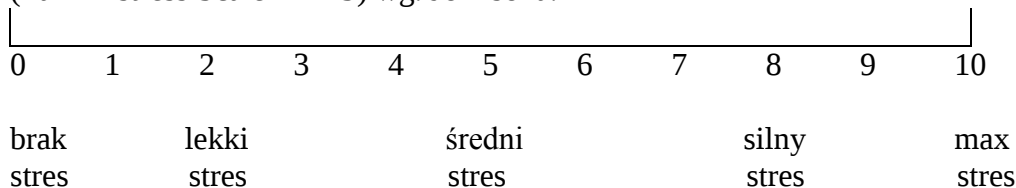
Kwestionariusz ankiety, składający się z 48 pytań sformułowanych na potrzeby badania, był jednym z narzędzi badawczych. Kwestionariusz obejmował pytania dotyczące danych socjoekonomicznych, wywiadu miesięczkowego i położniczego, występowania chorób współistniejących, przebytych operacji czy zabiegów ginekologicznych a także odczuwanych przez pacjentkę dolegliwości bólowych.

Na szczegółowe pytania, na skali intensywności bólu numerycznej tj. skali określeń sensorycznych - skali bólu (rycina 1) wg. Johnsona (Pain Sensation Scale – PSS) pacjentki zaznaczały odpowiedzi na pytania dotyczące: 1. stopnia nasilenia bólu, który występuje podczas miesiączki czy 2. poza miesiączką, w życiu codziennym oraz 3. poza miesiączką, w pracy zawodowej, 4. poza miesiączką, w trakcie stosunków płciowych, jak również 5. poza miesiączką, podczas oddawania stolca (gdzie 0 oznaczało brak bólu a 10 maksymalne odczuwanie bólu).



Rycina 1. Skala bólu (PSS).

Badano również poziom stresu (rycina 2), jaki występuje podczas dolegliwości bólowych (gdzie 0 oznaczało brak stresu a 10 odczuwalny stres maksymalny) na skali stresu bólowego (Pain Distress Scale – PDS) wg. Johnsona.



Rycina 2. Skala stresu bólowego (PDS).

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną danych ilościowych przedstawiono jako wartości średnie i odchylenie standardowe (SD) oraz dodatkowo obliczono mediany (Me), podano minimum (Min) i maksimum (Max).

Istotność różnic parametrów różnych od rozkładu normalnego lub o niejednorodnych wariancjach dla dwóch grup zmiennych sprawdzano testem nieparametrycznym U Manna-Whitneya tj. dla poziomu fibrynogenu, żelaza, CA 125 i CRP oraz morfologii krwi MCP-1, MCP-2, MIP-1 α , MIP-1 β i RANTES, urokortyny, leptyny i greliny. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

W przypadku występowania istotnych statystycznie różnic w poziomach oznaczeń laboratoryjnych tj. dla poziomu fibrynogenu i CA-125 oraz WBC określono krzywą ROC (ROC – *Receiver Operating Curve*). W tych przypadkach analizowano także pole pod krzywą AUC (AUC – *Area Under Curve*) oraz czułość i swoistość. Określono również punkty odcięcia, które charakteryzowały się najwyższą czułością i swoistością dla poszczególnych parametrów.

Analizę statystyczną dla danych jakościowych z przeprowadzonej ankiety, dotyczących charakterystyki badanych osób, przedstawiono w postaci wartości liczbowej osób w danej kategorii (n) oraz udziału procentowego w grupie (%). W celu porównania cech jakościowych pomiędzy grupami tj. stanu cywilnego, poziomu wykształcenia, miejsca zamieszkania, palenia papierosów, aktywności zawodowej, ilości porodów i poronień zastosowano test niezależności Chi². Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Analizę statystyczną ogólnej charakterystyki badanych grup pacjentek ze zmianami w przydatkach o charakterze torbieli endometrialnych i potworniaków dojrziałych z uwzględnieniem wieku, masy ciała, wzrostu, średnicy zmian w przydatkach przeprowadzono przy użyciu testu nieparametrycznego Manna-Whitneya-Wilcoxona. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Do oceny występowania zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi oraz siły tej zależności obliczono współczynniki korelacji rang Spearmana (w przypadku, gdy przynajmniej jeden z parametrów miał rozkład różny od normalnego). We wszystkich testach statystycznych przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$.

Stopień natężenia dolegliwości bólowych został oceniony przy pomocy ankiety ze skalą m.in. oceniającą stopień odczuwania bólu (skala numeryczna) i jemu towarzyszący poziom stresu (skala stresu bólowego). Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona przy użyciu testu Manna-Whitneya-Wilcoxona, podczas gdy korelację

przeprowadzono przy użyciu testu korelacji Spearmana. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Za graniczny poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p = 0,05$. Wyniki testów przy poziomach większych od tej wartości uznano za statystycznie nieistotne. Obliczenia statystyczne zostały wykonane za pomocą programu STATISTICA firmy StatSoft.

Wyniki i wnioski

Cel badawczy nr 1. (opis publikacji 1, 2 i 3). Sprawdzenie czy występowaniu torbieli endometrialnych towarzyszy podwyższony poziom chemokin oraz czynników niechemokinowych, tak jak ma to miejsce w przypadku endometriozy otrzewnowej

W cyklu załączonych publikacji, na podstawie przeprowadzonych badań, nie udowodniłam wpływu czynników chemokinowych na występowanie torbieli endometrialnych. Poziom chemokin MCP-1 i MCP-2 oraz białek zapalnych makrofagów tj. MIP-1 α i β , nie różnił się w sposób istotny statystycznie. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że poziom MCP-2 w surowicy krwi pacjentek z torbielami endometrialnymi był niższy niż w grupie chorych ze zmianami w przydatkach o charakterze potworniaków. Szukając dalej czynników wpływających na występowanie torbieli endometrialnych, oznaczałam poziom RANTES, który jest aktywnie syntetyzowany przez komórki eutopowego jak i ogniska ektopowego endometrium. Zaobserwowałam, że średnie stężenia RANTES w surowicy krwi pacjentek z torbielami endometrialnymi były wyższe niż te uzyskane w grupie z potworniakami dojrzałymi. Niestety jak dotąd nie przeprowadzono badań porównujących stężenie RANTES w surowicy krwi u pacjentek z torbielami endometrialnymi bez ognisk makroskopowych endometriozy otrzewnowej. Przyjmuje się, że aktywność biologiczna endometriozy słabnie w najbardziej zaawansowanych przypadkach a środowisko immunologiczne jamy otrzewnowej jest nieco inne w niższych stopniach, co przyczynia się do obniżenia normalnie podwyższonych stężeń niektórych chemokin. W świetle prowadzonych przeze mnie badań, mogłam zaobserwować, że poziom chemokin w surowicy krwi pacjentek z torbielami endometrialnymi, nie różnił się istotnie statystycznie od poziomu w grupie kobiet z łagodnymi zmianami w jajnikach o charakterze potworniaków dojrzałych.

W trakcie dalszych badań nie odnotowałam znaczącego udziału czynników niechemokinowych na występowanie torbieli endometrialnych (nie zaobserwowałam istotnych statystycznie różnic w poziomach urokortyny, leptyny, greliny). Wykazałam jedynie pozytywną, istotną statystycznie korelację MIP-1 α z poziomem urokortyny i MIP-1 β z MCP-1 oraz negatywną z MCP-2 w badanej grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi.

Badając inne czynniki biorące udział na występowanie torbieli endometrialnych, brałam pod uwagę m.in. poziom białka C reaktywnego (CRP), żelaza, markera CA 125, fibrynogenu oraz parametrów morfologii krwi.

Żelazo, w organizmie, jest składnikiem głównie hemoglobiny i hemosyderyny a średnie stężenia wynoszą około 10 $\mu\text{g/dl}$. Stężenie żelaza w surowicy krwi wykazuje pewną zmienność dobową i w trakcie cyklu miesięcznego a spadek jego stężenia towarzyszy niedokrwistości jak również ostrym i przewlekłym zakażeniom i odczynom zapalnym. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu pilotażowym w 2008 roku otrzymałam znaczące statystycznie różnice wartości żelaza u pacjentek z torbielami endometrialnymi bez współistniejącej endometriozy otrzewnowej (średnio 101,18 $\mu\text{g/dl}$) a w surowicy krwi pacjentek z torbielami endometrialnymi współistniejącymi z endometriozą otrzewnową (średnio 55,45 $\mu\text{g/dl}$; $p < 0,001$). Porównując stężenie żelaza u pacjentek leczonych z powodu torbieli endometrialnych wobec potworniaków nie uzyskałam statystycznie istotnych różnic

a średnie stężenie wynosiło odpowiednio 87,20 vs 78,01 $\mu\text{g/dl}$; $p=0.430$ i wartości te były zbliżone do uzyskanych w badaniu pilotażowym.

Oznaczane w praktyce klinicznej białko C-reaktywne (CRP), krwinki białe (WBC) oraz fibrynogen należą do grupy białek ostrej fazy, których stężenie wzrasta m.in. w przypadku procesów zapalnych. Fibrynogen oprócz funkcji białka ostrej fazy bierze także udział w procesach układu krzepnięcia a za stężenie fizjologiczne fibrynogenu we krwi przyjmuje się wartości od 2 do 4 g/l. W przeprowadzonym przeze mnie badaniu pilotażowym, w 2008 roku nie wykazałam istotnych statystycznie różnic w badanych grupach. Jednakże porównując poziom fibrynogenu w surowicy krwi u pacjentek z torbielami endometrialnymi a zmianami w przydatkach o charakterze potworniaka dojrzałego odnotowałam wartości odpowiednio 3,26 vs 2,75 mg%; $p<0.001$. Tym bardziej interesujące wydają się być uzyskane, istotne statystycznie, różnice między badanymi grupami. Ponadto wyznaczyłam punkt odcięcia dla wartości 2,88 mg% (AUC 0,755; 95% CI=0,638-0,873) w przypadku oznaczeń laboratoryjnych dla torbieli endometrialnych.

Zaobserwowałam także istotną statystycznie różnicę wartości WBC. Istotna statystycznie korelacja wystąpiła dla poziomu leukocytów 6,08 vs 6,63 G/l; $p=0,029$, odpowiednio w badanych grupach pacjentek z torbielami endometrialnymi vs potworniakami. Ze względu na istotne statystyczne różnice poziomu leukocytów, przeanalizowano punkt odcięcia wynoszący 6,22 G/l (AUC 0,639; 95% CI=0,518-0,760) dla prognozowania zmian w jajnikach o charakterze torbieli endometrialnych.

Spośród licznych markerów biochemicznych jedynie białko CA-125 znalazło zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Należy jednak mieć na uwadze, że podwyższone wartości CA-125 (zakres normy do 35 U/ml) nie towarzyszą wyłącznie torbielom endometrialnym i głębokiej, naciekającej endometriozie. Porównując uzyskane wyniki CA-125 z surowicy krwi od pacjentek z torbielami endometrialnymi a potworniakami, (49,69 vs 22,82 U/ml; $p<0,001$), sformułowałam hipotezę, że wartości z górnej granicy normy dla CA-125 nie wykluczają możliwości występowania torbieli endometrialnych, z punktem odcięcia wynoszącym 25,24 U/ml (AUC 0,818; 95% CI=0,722-0,915). Podsumowując, badanie stężenia CA-125 w połączeniu z ultrasonograficzną oceną miednicy mniejszej pozwalają na wstępną weryfikację pacjentek z endometriozą, szczególnie w przypadku torbieli endometrialnych.

Cel badawczy nr 2. (opis publikacji 4). Analizę wpływu stężenia chemokin oraz czynników niechemokinowych na stopień odczuwania dolegliwości bólowych w obrębie miednicy mniejszej i jemu towarzyszący poziom stresu w grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi

Endometrioza, jako choroba przewlekła, nie musi wpływać na pogorszenie jakości życia a ocena bólu pozostaje istotnym elementem postępowania przeciwbólowego u chorych na endometriozę kobiet. W dalszym etapie badań przeprowadziłam korelację uzyskanych wartości czynników chemokinowych na intensywność zgłaszanych dolegliwości bólowych.

Otrzymałam pozytywną, istotną statystycznie, korelację między poziomem MIP-1 α a stopniem odczuwanego „bólu podczas defekacji” ($r=0,464$; $p=0,0131$) oraz MCP-2 a „bólom występującym w pracy zawodowej” ($r=0,359$; $p=0,0437$). Z kolei negatywną korelację zaobserwowałam między poziomem leptyny a poziomem stresu ($-0,387$; $p=0,00744$) ocenianego przez pacjentek z torbielami endometrialnymi. W przypadku surowicy krwi pacjentek z potworniakami dojrzałymi uzyskano tylko jedną negatywną, istotną statystycznie korelację dla poziomu greliny z „bólom jaki występuje podczas miesiączki” ($r= -0,608$; $p=0,00132$). Z kolei przedmiotem badań Drosdzol-Cop A i wsp. [1] była ocena m.in. MCP-1 w surowicy krwi i płynie otrzewnowym, jako markera diagnostycznego ZBMM u dziewcząt ($n=50$) w wieku od 13 do 19 lat. Jednakże stężenia

MCP-1 nie różniły się istotnie statystycznie w grupie z rozpoznaną endometriozą a grupą kontrolną, bez ognisk laparoskopowej endometriozy [1]. Bedaiwy i wsp. [2] zaobserwowali, że podwyższony poziom leptyny uzyskany z płynu otrzewnowego koreluje z ze stopniem zaawansowania endometriozy oraz zgłaszanymi przez pacjentkę dolegliwościami bólowymi w obrębie miednicy mniejszej [2].

Zwróciłam uwagę, iż poziom MCP-2 w surowicy krwi kobiet z torbielami endometrialnymi był niższy (282,72 vs 346,87 pg/ml) niż w grupie z potworniakami. Analizując dalej pozytywną korelację poziomu MCP-2 ze stopniem odczuwanych dolegliwości bólowych „w pracy zawodowej” ($r=0,359$; $p=0,0437$) w grupie kobiet z torbielami endometrialnymi jajników w porównaniu do tej samej grupy kobiet ze zmianami o charakterze potworniaków ($r=0,0718$; $p=0,74$) zaobserwowałam, że ocena wzrokowa na skali numerycznej stopnia odczuwania bólu podczas wykonywania obowiązków zawodowych była porównywalna i istotna statystycznie (mediana 2v2; $p=0,014$). Co więcej odczuwalny poziom stresu związany z występowaniem bólu był niższy u kobiet chorujących na torbiele endometrialne. Podczas dalszego analizowania, negatywnej korelacji leptyny z poziomem zgłaszanego stresu ($r= -0,387$; $p=0,00744$) w grupie kobiet z torbielami endometrialnymi zwróciłam uwagę, że ocena wzrokowa poziomu stresu związanego z odczuwaniem dolegliwości bólowych była wyższa u kobiet z potworniakami vs torbielami endometrialnymi ($p=0,007$). Pomimo tego, zgłaszane natężenie bólu było wyższe u kobiet chorujących na endometriozę np. podczas miesiączki (mediana 6 vs 3; $p=0,001$) i poza miesiączką w trakcie odbywania stosunków płciowych (mediana 3 vs 1; $p=0,006$).

W świetle przeprowadzonych badań wydaje się, że MIP-1 α i MCP-2 oraz leptyna mogą mieć znaczący wpływ na występowanie dolegliwości bólowych u pacjentek z torbielami endometrialnymi. Dalsze badania w tym obszarze wiedzy medycznej mogłyby przyczynić się do zastosowania nowych form leczenia bólu, zwłaszcza w zakresie farmakoterapii.

Piśmiennictwo

1. Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V. *Selected cytokines and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid in girls with endometriosis. J Obstet Gynaecol Res. 2012 Oct;38(10):1245-53*
2. Bedaiwy MA, Falcone T, Goldberg JM, Sharma RK, Nelson DR, Agarwal A. *Peritoneal fluid leptin is associated with chronic pelvic pain but not infertility in endometriosis patients. Hum Reprod. 2006;21(3):788–791.*

Cel badawczy nr 3. (opis publikacji 5). Ocenę stopnia nasilenia dolegliwości bólowymi miednicy mniejszej i jemu towarzyszący poziom stresu w grupie pacjentek z torbielami endometrialnymi

Podstawowym objawem endometriozy jest ból, występujący z typową cyklicznością i nasileniem dolegliwości okołomiesiączkowych (o maksymalnym natężeniu podczas miesiączki). Pacjentki najczęściej zgłaszają występowanie dolegliwości bólowych podczas miesiączki oraz dyspareunii, dyzurii, bolesnej defekacji, dolegliwości bólowych w okolicy krzyżowej, dyskomfortu czy pobolewania brzucha, wzdęć i biegunek. Stopień odczuwania bólu w endometriozie nie jest proporcjonalny do stopnia zaawansowania choroby. Obecność małych ognisk endometriozy otrzewnowej może powodować silne dolegliwości bólowe, podczas gdy znacznych rozmiarów torbiele mogą nie dawać żadnych dolegliwości. Ponadto dolegliwości bólowe w przebiegu endometriozy mają charakter subiektywny.

Równolegle do prowadzonych badań, od 2006 do 2013 roku, gromadzona była ankieta wśród pacjentek leczonych laparoskopowo z powodu torbieli endometrialnych współistniejących z endometriozą otrzewnową (nie oceniano stopnia zaawansowania

endometriozy miednicy mniejszej) i potworniaków dojrziałych. Odczuwanie dolegliwości bólowych analizowałam pod kątem występowania bólu lub braku dolegliwości bólowych. Przewlekły ból brzucha występował u ponad połowy pacjentek, niezależnie od rodzaju zmiany w przydatkach (52,1% vs 55,3%, $p=0,916$). Bolesne miesiączki zgłaszały znacznie częściej kobiety z torbielami endometrialnymi niż pacjentki z potworniakami (70,8% vs 39,5%; $p<0,001$). Również ból podczas współżycia znacznie częściej występował wśród pacjentek z torbielami endometrialnymi niż u pacjentek z potworniakami (41,7% vs 13,2%; $p<0,006$). Różnice te były istotne statystycznie.

Poddano, również, analizie słownej stopień odczuwania dolegliwości bólowych w grupie kobiet z torbielami endometrialnymi i potworniakami dojrziałymi. Według ankietowanych kobiet słowem, które najlepiej charakteryzowało ból odczuwany w chwili obecnej tj. przeprowadzania ankiety (pytanie a) była odpowiedź - ból „łagodny” (88% vs 94%). Słowem, które najlepiej opisywało ból, gdy jest on najsilniejszy (pytanie b) było określenie powodujący „cierpienie” (56% vs 37%). Z kolei najsłabsze dolegliwości bólowe (pytanie c) najlepiej opisuje słowo „łagodny” ból (90% vs 94%). Słowem, które najlepiej oddaje najsilniejsze bóle brzucha, jakie kiedykolwiek pacjentka odczuwała (pytanie d), to „cierpienie” według 46% kobiet z torbielami endometrialnymi i ból „ogromny” zdaniem 45% ze zmianami w przydatkach o charakterze potworniaków.

Dokonanie trafnej oceny bólu u chorych jest niezbędnym warunkiem ustalenia właściwego postępowania przeciwbólowego. Ocena bólu powinna obejmować właściwe oszacowanie natężenia bólu, a także rozpoznanie rodzaju bólu. Ponadto istotna jest ocena rodzaju bólu z uwzględnieniem wzorca czasowego tj. bólu o charakterze stałym lub napadowym. Należy podkreślić, że niezbędne jest nie tylko ustalenie rodzaju i natężenia bólu, lecz także ocenę problemów psychicznych, socjalnych chorego i jego rodziny. Najczęściej, do oceny bólu, stosuje się skale numeryczne, wzrokowo-analogowe bądź słowne oceny natężenia bólu [1,2]. Pomimo iż wystarczają one do oceny natężenia bólu, są to skale jednowymiarowe. Bardzo dobrze obrazuje analizę i profil psychologiczny pacjentek z endometriozą badanie Łuczak i wsp. Kobiety z endometriozą adaptują się do choroby, co pozwala im funkcjonować w dobrych relacjach z osobami z najbliższego otoczenia, realizować plany i odczuwać dużą wewnętrzną satysfakcję z życia [3]. Ocena bólu pozostaje istotnym elementem postępowania przeciwbólowego u chorych na endometriozę kobiet. Badania kliniczne w tym obszarze są jednak stosunkowo nieliczne w porównaniu z próbami stosowania nowych metod leczenia bólu, zwłaszcza w zakresie farmakoterapii.

Piśmiennictwo

1. Pyszkowska J. Possibilites of assessment chronic pain. Test of objectivation of assessment chronic pain for help modified sheet of assessment chronic pain. *Psychoonkologia* 1999;4;13-27
2. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015 Jan-Feb;21(1):136-52.
3. Łuczak-Wawrzyniak J, Szczepańska M, Skrzypczak J. Evaluation of quality of life in women with endometriosis and management method with side effects of the disease. *Prz Menopauzalny* 2007;6:329–335

Cel badawczy nr 4. Podsumowanie dotychczasowej wiedzy medycznej dotyczącej etiopatogenezy torbieli endometrialnych w przeglądzie piśmiennictwa

Zainteresowana problemem etiopatogenezy torbieli endometrialnych rozszerzyłam swoją wiedzę na ten temat w przeglądzie piśmiennictwa i opisie sytuacji klinicznej. Niestety jedna teoria nie tłumaczy etiopatogenezy endometriozy. Sampson w 1927 roku sugerował, że

endometrioza powstaje na drodze wstecznego, jajowodowego wypływu krwi miesięczkowej do jamy otrzewnej [1,2,3,4,5]. Teoria indukcyjna Lavendera zakładała przekształcanie nabłonka w komórki endometrium pod wpływem złuszczonych tkanek endometrium i czynników mających związek z błoną śluzową macicy [4,5,6,7]. Natomiast według teorii metaplastji Meyera, macierzyste komórki np. nabłonka otrzewnej czy nabłonka płciowego jajnika ulegają przemianie pod wpływem różnych czynników stymulujących np. czynników infekcyjnych lub hormonalnych [4,5,6,7]. Jedną z teorii - teoria transplantacji (teoria wszczepienna) zakłada przemieszczenie z następową implantacją i wzrostem żywych komórek błony śluzowej endometrium. Szerzenia się endometriozy może odbywać się przez ciągłość, drogą naczyń krwionośnych i chłonnych, przez jajowody na drodze wstecznego miesięczkowania oraz drogą jatrogenną, podczas zabiegów operacyjnych. Teoria ta mogłaby wyjaśniać rozwój endometriozy w powłokach brzusznych u kobiet po cięciu cesarskim, na kroczu po porodach drogą pochwową oraz w pępku po zabiegach laparoskopowych [8].

Dokładna etiopatogeneza torbieli endometrialnych do dnia dzisiejszego nie została jednoznacznie zdefiniowana. Powszechnie uważa się, że do rozwoju torbieli endometrialnych dochodzi w wyniku refluksu i „przyczepiana się” fragmentów błony śluzowej macicy do nabłonka jajnika, inwaginacji kory i rozrostu torbieli [10]. Ściana torbieli jest utworzona przez tzw. korę odwróconą jajnika, która wpukla się do środka narządu. Dlatego wewnątrz torbieli spotyka się wszystkie elementy endometrium tj. nabłonek, gruczoły i podścielisko [10]. Komórki endometrialne wnikać w głąb podścieliska mogą tworzyć pojedyncze lub mnogie torbiele, nierzadko dużych rozmiarów, wypełnione brunatną mazistą treścią zagęszczoną krwią i złuszczonych komórek [10]. Ściany torbieli są zazwyczaj dość dobrze odgraniczone od podścieliska jajnika, chociaż w przypadku „starych” torbieli i naciekającej postaci endometriozy może dochodzić do włóknisto-błoniowatych zmian i zniszczenia całego jajnika. Zmiana jest bogato unaczyniona i może silnie rozgałęziać się w inne okolice kory jajnika. Z upływem czasu struktura torbieli się zmienia. Ściana staje się grubsza, słabiej unaczyniona, zwiększa się liczba włókien kolagenowych i makrofagów obładowanych hemosyderyną, barwnikiem zawierającym żelazo, jako wynik powtarzających się wcześniej krwawień [10]. Comiesięczne złuszczenie i krwawienie z implantów wszczepionych wewnątrz jajnika może prowadzić do rozwoju torbieli czekoladowych [10]. Inną teorią próbującą wytłumaczyć etiologię endometriozy jajnikowej jest hipoteza rozwoju torbieli endometrialnych z czynnościowych, folikularnych, cyst jajnika [11]. Nie zidentyfikowano dotychczas związków, które mogą stymulować metaplastję nabłonka wyściełającego wnętrze torbieli folikularnych w nabłonek endometrialny. Uważa się za czynnik sprawczy wysokie stężenie hormonów steroidowych zawartych w płynie pęcherzykowym. Jednak wzrostu endometriozy w warunkach *in vitro* nie indukują media hodowlane o podobnym do płynu pęcherzykowego poziomie hormonów [11]. Według części badaczy za rozwój endometriozy jajnikowej odpowiedzialne jest wpuklenie się prawidłowego nabłonka jajnika w jego wnętrze z następczą metaplastją w kierunku nabłonka endometrialnego. Hipotezę tę potwierdza fakt zdiagnozowania torbieli czekoladowych w przypadku braku zjawiska wstecznego miesięczkowania u kobiet z zespołem Mayera-Rokitansky'ego-Küster-Hausera (czyli agenezja przewodów Müllera charakteryzująca się agenezją pochwy i macicy) [11]. Powstawanie i rozwój jajnikowych torbieli endometrialnych stanowi przedmiot nielicznych rozważań naukowych. Nie wiadomo czy rozwój torbieli jest skutkiem: 1. zjawiska wstecznego miesięczkowania, implantacji złuszczonych fragmentów i wpuklenia się ektopowego endometrium czy 2. rozwoju torbieli endometrialnych z torbieli folikularnych czy też 3. wpuklenia się i metaplastji prawidłowego nabłonka jajnika.

Zjawiska immunologiczne odgrywają znaczącą rolę w tłumaczeniu możliwych patomechanizmów powstania endometriozy. Jedną z pierwszych teorii (opublikowana

w 1981 roku) tłumacząca immunologiczne podłoże rozwoju endometriozy, była teorią obniżonej odporności komórkowej Dmowskiego i wsp. [12,13]. W publikacjach z ostatnich lat wykazano, że rola układu immunologicznego w etiopatogenezie endometriozy jest bardziej rozbudowana [12,13]. Cytokiny należą do dużej grupy rozpuszczalnych białek, odgrywających znaczącą rolę w indukcji i ukierunkowywaniu odpowiedzi immunologicznej. Białka te uczestniczą m.in. w reakcjach zapalnych i odpornościowych organizmu (interleukiny, czynnik martwicy nowotworów) czy w procesach wzrostu i różnicowania komórek (czynniki wzrostu) [14,15]. Zdaniem Dmowskiego [12,13] układ immunologiczny nie pozwala na syntezę indywidualnych cytokin bez wywołania całej kaskady biosyntezy innych substancji biologicznie aktywnych. Ponadto poszczególne cytokiny mogą być produkowane nie tylko przez limfocyty Th1 i Th2, ale także przez makrofagi. W związku z powyższym, ważny jest ich wpływ na etiopatogenezę i symptomatologię endometriozy oraz stężenie poszczególnych cytokin i chemokin w płynach ustrojowych [12,13,16]. Wydaje się, że rola cytokin w etiopatogenezie endometriozy jest już stosunkowo dobrze poznana.

Z kolei rola chemokin pozostaje nadal w sferze badawczej. Chemokiny to białka zasadowe o małej masie cząsteczkowej i dużej aktywności biologicznej oraz specyficznej funkcji chemoatraktantów. Chemokiny wykazując działanie wielokierunkowe, wpływają na rozwój, różnicowanie, przeżywalność i chemotaksję komórek uczestniczących w fazach zapalenia. Uczestniczą także w procesach angiogenezy oraz hemo- i limfopoeza jak również w procesach nowotworzenia czy gojenie się ran [17,18]. Na podstawie budowy strukturalnej, z uwzględnieniem początkowej sekwencji aminokwasów, wyróżnia się cztery podgrupy chemokin tj. CXC, CC, C i CX3C, które różnią się profilem aktywności i powinowactwem do receptorów [17,18]. Chemokina MCP-1, znana także jako CCL2, jest małą cytokiną, która należy do rodziny cytokin CC. CCL2 przyciąga monocyty, komórki pamięci T i komórki dendrytyczne do miejsc występowania stanu zapalnego spowodowanego przez uraz lub czynnik infekcyjny [17,18,19,20]. Sugerowano, że MCP-1 ma bezpośrednie działanie angiogenne na komórki śródbłonna naczyń i wpływa na migrację komórek nabłonkowych oraz ulega zwiększonej aktywacji w komórkach raka gruczołowego śluzówki macicy [17,18,21, 22]. MCP-1 białko chemotaktyczne dla monocytów, jest chemotaktyczne również dla limfocytów T, komórek NK, eozynofiliów oraz komórek tucznych i bazofilów. Aktywuje zdolności fagocytarne i cytotoksyczne monocytów, cytotoksyczność komórek NK oraz uwalnianie histaminy i syntezę leukotrienów przez komórki tuczne i bazofile. Hamuje tworzenie kolonii granulocytowo-makrofagowych [17,18]. Chemokina MCP-2, znana także jako CCL8, jest podobnie jak MCP-1 małą cytokiną, należącą do rodziny cytokin CC. MCP-2 ma działania chemotaktyczne i aktywuje komórki układu immunologicznego. Wykazuje właściwości chemotaktyczne dla monocytów, limfocytów T, komórek NK, eozynofiliów oraz komórek tucznych. Aktywuje te ostatnie do uwalniania histaminy i wzmacnia cytotoksyczność komórek NK [17,18]. U ludzi występują dwie główne formy chemokiny MIP (białko zapalnego makrofagów; ang. macrophage inflammatory protein) tj. MIP-1alfa i MIP-1beta, które obecnie, oficjalnie nazywane są odpowiednio CCL3 i CCL4, z dominującą odpowiedzią typu Th1 [17,18]. Mają one kluczowe znaczenie dla reakcji układu immunologicznego wobec infekcji i stanu zapalnego. Wywołują także syntezę i uwalnianie innych cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 (IL-1), IL-6 i TNF-alfa z fibroblastów i makrofagów. Geny odpowiedzialne za CCL3 i CCL4 są zlokalizowane na ludzkim chromosomie 17. MIP-1 są najlepiej znane ze swojego działania chemotaktycznego i prozapalnego, ale może także sprzyjać homeostazie [17,18,23]. Chemokina MIP-1 zwana poprzednio inhibitorem komórek macierzystych, działa chemotaktycznie i aktywuje monocyty oraz limfocyty T i komórki NK a także działa chemotaktycznie na limfocyty B, eozynofile, komórki dendrytyczne i tuczne, aktywując te ostatnie do wydzielania histaminy. Hamuje proliferację macierzystych komórek krwiotwórczych, ale może zarazem chronić te komórki przed cytotoksycznym działaniem

wielu chemioterapeutyków używanych w leczeniu nowotworów. Z kolei chemokina MIP-1 beta działa również chemotaktycznie na monocyty i limfocyty T, natomiast znosi hamujący wpływ MIP-1 alfa na macierzyste komórki krwiotwórcze [17,18].

RANTES jest chemokiną, która stymuluje chemotaksję i adhezję limfocytów T CD4+, w szczególności aktywowanych limfocytów, które wykazują fenotyp komórek pamięci, jak i limfocytów CD8+. Działa chemotaktycznie również na monocyty, komórki NK, eozynofile, komórki dendrytyczne i tuczne, aktywując wydzielanie histaminy przez te ostatnie [17,18]. RANTES jest aktywnie syntetyzowany przez komórki eutopowego i ektopowego endometrium. Zdolność komórek do produkcji tej silnej chemokiny może stanowić czynnik chemotaktyczny dla makrofagów i komórek. Dlatego stężenia RANTES w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą jest wyższe i koreluje ze stopniem zaawansowania choroby [24,25].

Zainteresowana powyższym problem przeanalizowałam sytuację kliniczną 45-letniej pacjentki z endometriozą w bliźnie po laparoskopowym wyluszczeniu mięśniaka macicy. Endometrioza w pępku występuje stosunkowo rzadko (0,5-1% zewnątrznarządowej lokalizacji choroby). Szacuje się, że w około 30% przypadków powstaje w wyniku operacji laparoskopowych, u pacjentek z rozpoznaną śródoperacyjnie endometriozą lub w sytuacji otwarcia jamy macicy np. podczas wyluszczenia mięśniaków macicy [4,5,6,7]. Endometriozę w bliźnie po innych zabiegach laparoskopowych np. laparoskopii diagnostycznej czy laparoskopowym usunięciu wyrostka robaczkowego, u pacjentek z negatywnym wywiadem w kierunku endometriozy, rozpoznaje się bardzo rzadko. Pierwszą endometriozę w bliźnie po laparoskopowym zabiegu ubezplodnienia u 37 letniej pacjentki, z nieznanym wywiadem w kierunku endometriozy, opisał Denton i wsp. w 1990 roku [26]. Dopiero Majewski i wsp. [27] w 2004 roku opisali występowanie endometriozy w pępku u 44 letniej pacjentki po usunięciu mięśniaka na drodze laparoskopii [27]. W analizowanej przez mnie sytuacji klinicznej, u 45 letniej pacjentki endometrioza w bliźnie po laparoskopowym wyluszczeniu mięśniaka macicy, była zlokalizowana w okolicy wkluc dwóch dolnych troakarach. Pacjentka wcześniej nie chorowała na endometriozę. Jednak po operacji, stwierdzono występowanie ograniczonych krwiałków w powłokach brzusznych, w miejscu wklucia dolnych troakarów, w linii pośrodkowej i przyśrodkowej lewej podbrzusza. Zmiany utrzymywały się przez okres około 2 tyg. od zabiegu i uległy samoistnej resorpcji. W prezentowanym przypadku wstępne rozpoznanie endometriozy w bliźnie po leczeniu operacyjnym postawiono na podstawie wywiadu lekarskiego (stan po laparoskopowym wyluszczeniu mięśniaka macicy), występowaniu ograniczonych zmian w typowej dla laparoskopii lokalizacji oraz występowaniu dolegliwości bólowych w trakcie miesiączki. Ponadto, hiperchogenne, ograniczone i dobrze unaczynione zmiany zlokalizowane w tkance podskórnej uwidoczniłam przy zastosowaniu sondy liniowej 5-7,5 MHz w obrazowaniu przezbrzusznym.

Metodą z wyboru leczenia endometriozy w bliźnie jest wycięcie w granicach zdrowych tkanek ognisk endometriozy, na drodze laparotomii. Leczenie uzupełniające np. z użyciem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, antykoncepcji doustnej może być rozpatrywane w przypadku endometriozy w bliźnie u kobiet w wieku rozrodczym [28]. Najważniejsza jednak wydaje się być poprawna hemostaza i nie dopuszczanie do powstawania krwiałków podskórnych.

Podsumowując, każda ograniczona zmiana w tkance podskórnej, której ból nasila się w trakcie miesiączki, powinna sugerować wstępne rozpoznanie endometriozy w bliźnie, niezależnie od wieku pacjentki i rodzaju wykonanej operacji.

Piśmiennictwo

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69. W: Bednarowska-Flisiak A, Bińkowska M, Dębski R. *Endometrioza – co nowego?*. Prz Menopauz 2004;2:22-29
2. Basta A, Brucka A, Górski J et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące diagnostyki i metod leczenia endometriozy. *Ginekol Pol.* 2012;83:871-876
3. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75: 1-10
4. Bednarowska-Flisiak A, Bińkowska M, Dębski R. *Endometrioza – co nowego?*. Prz Menopauz 2004;2:22-29
5. Kotarski J, Polak G. Etiopatogeneza endometriozy. W: *Ginekologia. Red. Słomko Z.* Warszawa. PZWL. 2008. 303-308
6. Meyer R. Über den staude der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonitis sarcomastosa. *Zentralbl Gynakol* 1919;36:74S. In: Bednarowska-Flisiak A, Bińkowska M, Dębski R. *Endometrioza – co nowego?*. Prz Menopauz 2004;2:22-29
7. Brosens IA, Brosens JJ. Review. Endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;90:159-164
8. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:1-10
9. Wan-Tinn T, Vollenhoven B, Harris P. Umbilical endometriosis a pathology that a gynecologist may encounter when inserting the Veres needle. *Fertil Steril* 2006;86:1764
10. Zabel M, Dzięgiel P. Histologia endometriozy. *Ginekologia po Dyplomie. Zeszyt Edukacyjny.* 2007;10:13-17
11. Kotarski J, Polak G. Etiopatogeneza endometriozy. W: *Ginekologia. Red. Słomko Z.* Warszawa. PZWL. 2008. 303-308
12. Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:245-263
13. Dmowski WP. Teoria deficytu immunologicznego w etiopatogenezie endometriozy z perspektywy 25 lat. *Ginekologia po Dyplomie* 2006;3:28-36
14. Karczewski J, Kaszkowiak M, Nycz P, Wiktorowicz K. Interakcja płód-matka z punktu widzenia immunologa. I. Regulacja odpowiedzi nieswoistej w ciąży. *Prz Ginek Położ* 2004;4:153-160
15. Karczewski J, Kaszkowiak M, Nycz P, Wiktorowicz K. Interakcja płód-matka z punktu widzenia immunologa. III. Regulacja produkcji cytokin w ciąży. Łożysko jako „bariera immunologiczna”. *Prz Ginek Położ* 2006;6:71-79
16. Podgaec S, Abrao MS, Dias JA, Rizzo LV, de Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod* 2007;Jan 18:1-7
17. Glück J, Rymarczyk B, Rogala B. Zwiększone stężenie chemokiny CCL3/MIP-1 alfa w ciężkiej astmie oskrzelowej. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie* 2011; 3: 287–290
18. Gołąb J, Jakóbisiak M, Zagożdżon R, Obląkowski P. Cytokiny. W: *Immunologia. Red. Gołąb J, Jakóbisiak M, Lasek W.* Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 2006, 198-248
19. Carr M.W, Roth S.J, Luther E et al. Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994;91(9): 3652–3656

20. Xu L.L, Warren M.K, Rose W.L, et al. Human recombinant monocyte chemotactic protein and other C-C chemokines bind and induce directional migration of dendritic cells in vitro. *J Leukoc Biol* 1996;60 (3): 365–371
21. Conti I, Rollins BJ. CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1) and cancer. *Semin Cancer Biol* 2004;14:149–154
22. Wang L, Zheng W, Zhang S, et al. Expression of monocyte chemotactic protein-1 in human endometrial cancer cells and the effect of treatment with tamoxifen or buserelin. *Int J Med Res* 2006;34:284–290
23. Lin YJ, Lai MD, Lei HY, et al. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 2006 Mar;147(3):1278-86
24. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:123-132
25. Arici A, Seli E, Senturk LM, et al. Interleukin-8 in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 1783–1787
26. Denton G.W, Schofield J.B, Gallagher P. Uncommon complications of laparoscopic sterilisation. *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72(3):210–211
27. Majeski J, Craggie J. Scar endometriosis developing after an umbilical hernia repair with mesh. *South Med J.* 2004;97(5):532–534
28. Akbulut S, Sevinc M.M, Bakir S, Cakabay B, Sezgin A. Scar endometriosis in the abdominal wall: a predictable condition for experienced surgeons. *Acta Chir Belg.* 2010;110(3):303–307.

Podsumowanie

Podsumowując, przedstawiony cykl publikacji jest opracowaniem oceniającym kompleksowo udział czynników chemokinowych i niechemokinowych na występowanie torbieli endometrialnych oraz dolegliwości bólowe miednicy mniejszej.

W świetle przeprowadzonych badań nie odnotowałam znaczącego wpływu czynników chemokinowych i niechemokinowych na występowanie torbieli endometrialnych, za wyjątkiem istotnych statystycznie różnice dla poziomów markera CA 125, fibrynogenu i WBC. Różnice te pozwoliły mi na wyznaczenie wartości prognostycznych w diagnozowaniu zmian w jajnikach o charakterze torbieli endometrialnych (2,85 mg% dla fibrynogenu, 25,24 U/ml dla CA-125 i 6,22 G/l dla leukocytów).

Omówione wyniki badań przeprowadzonych w ramach projektu habilitacyjnego wskazują jednak, że chemokiny oraz leptyna mogą mieć znaczący wpływ na występowanie dolegliwości bólowych u pacjentek z torbielami endometrialnymi. Dalsze badania w tym obszarze wiedzy medycznej mogłyby przyczynić się do zastosowania nowych form leczenia bólu, zwłaszcza w zakresie farmakoterapii.

Badania potwierdziły, że ocena bólu pozostaje istotnym elementem postępowania przeciwbólowego u chorych na endometriozę kobiet. Ocena stopnia nasilenia dolegliwości bólowych miednicy mniejszej wykazała wyższy poziom natężenia bólu oraz lepszy sposób radzenia sobie z chorobą wśród pacjentek z torbielami endometrialnymi.

Niezależnie od przytoczonych powyżej wyników badań implantację ektopowego endometrium i rozwój torbieli endometrialnych umożliwiają zmiany w układzie immunologicznym a problem etiologii torbieli endometrialnych wydają się być wciąż nierozwiązany.

5) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo- badawczych (artystycznych).

Moje zainteresowania naukowe obecnie koncentrują się na poszukiwaniu czynników mogących mieć udział w etiopatogenezie torbieli endometrialnych oraz współistniejących z tą chorobą dolegliwości bólowych w obrębie miednicy mniejszej. Zagadnieniem endometriozy zajmowałam się przez cały czas mojej pracy zawodowej i naukowej. Zagadnienie endometriozy było także przedmiotem mojej pracy doktorskiej, prezentowanej rozprawy habilitacyjnej, a także znacznej większości opublikowanych prac badawczych oraz tych, które aktualnie realizuję. Moje projekty naukowo-badawcze były realizowane w ramach grantów przyznanych przez KBN/MNiSW oraz badań własnych Katedry Zdrowia Matki i Dziecka Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

A. Cykl prac oceniających skuteczności szczepionki RESAN w immunoprofilaktyce i immunoterapii endometriozy na modelu zwierzęcym. Do najważniejszych kierunków badawczych, których wybór, rozpoczęcie i kontynuacja okazały się być źródłem największych sukcesów naukowo-badawczych mogę zaliczyć: ocenę skuteczności szczepionki RESAN w immunoprofilaktyce i immunoterapii endometriozy na modelu zwierzęcym. Pierwszy, niezwykle owocny, etap badań dotyczył roli czynników immunologicznych w etiopatogenezie endometriozy. W tym czasie współpracowałam z prof. dr hab. Krzysztofem Szymanowskim, promotorem mojej rozprawy doktorskiej. Do najważniejszych osiągnięć naukowych tego okresu zaliczam eksperymentalne zastosowanie szczepionki RESAN na modelu zwierzęcym endometriozy. Immunoterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym okazała się być skuteczną formą leczenia endometriozy u zwierząt laboratoryjnych. Model doświadczalny endometriozy u szczura wydał się być bardzo przydatnym narzędziem w badaniach nad etiopatogenezą tego schorzenia.

1. Krzysztof Szymanowski, Karolina Chmaj-Wierzchowska, Andrey Yantchenko, Joanna Niepsuj-Biniaś, Ewa Florek, Tomasz Opala, Marek Murawski. *Endometriosis prophylaxis and treatment with the newly developed xenogenic immunomodular RESAN in an animal model*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009;142(2):145-148. KBN/MNiSW: 27.000 pkt.; IF: 1.582 (praca oryginalna)
2. Krzysztof Szymanowski, Karolina Chmaj-Wierzchowska, Joanna Niepsuj, Andrey Yanchanka, Ewa Florek, Magdalena Barlik, Tomasz Opala. *Evaluation of the effectiveness of RESAN vaccine in the prophylaxis and treatment of endometriosis - an experimental study in an animal model*. Pt. 1. Prz. Menopauz. 2007;6,5(33): 283-288. KBN/MNiSW: 9.000 pkt. (praca oryginalna)
3. Krzysztof Szymanowski, Karolina Chmaj-Wierzchowska, Joanna Niepsuj, Andrey Yanchanka, Ewa Florek, Magdalena Barlik, Tomasz Opala. *The evaluation of the effectiveness of RESAN vaccine in the prophylaxis and the treatment of endometriosis - an experimental study with the animal model*. Pt. 2. Prevention of the adhesions. Prz. Menopauz. 2007;6,6 (34): 323-328. KBN/MNiSW: 9.000 pkt. (praca oryginalna)
4. Krzysztof Szymanowski, Karolina Chmaj-Wierzchowska, Joanna Niepsuj, Andrey Yanchanka, Ewa Florek, Magdalena Barlik, Tomasz Opala. *The evaluation of the effectiveness of RESAN vaccine in the prophylaxis and the treatment of endometriosis - an experimental study with an animal model*. Pt. 3. - Is the histological confirmation of diagnosis necessary?. Prz. Menopauz. 2008;7,1(35):23-28. KBN/MNiSW: 9.000 pkt. (praca oryginalna)

B. Cykl prac dotyczący analizy czynników ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe jajnika i gruczołu piersiowego. Kolejnym etapem mojej pracy był udział w projekcie dotyczącym analizy czynników ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe jajnika

i gruczołu piersiowego. Największym osiągnięciem naukowym tego okresu był cykl publikacji dotyczących analizy: ilorazu szans zachorowania na nowotwory złośliwe gruczołu piersiowego i czynników ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe narządu rodowego wśród kobiet. W oparciu o przeprowadzone badania stwierdzono, iż największe ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy piersi występuje u: kobiet po 55 roku życia, o wskaźniku BMI (*Body Mass Index*) powyżej 30, które rodziły więcej niż 5 razy, z nowotworami w rodzinie i z objawami silnej depresji w wywiadzie. Poza występowaniem nowotworów w rodzinie pozostałe czynniki ryzyka należą do potencjalnie modyfikowalnych. Wydaje się, iż odpowiednia edukacja kobiet może mieć wpływ na redukcję ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe gruczołu piersiowego.

1. Beata Pięta, **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Tomasz Opala. *Life style and risk of development of breast and ovarian cancer. Ann. Agric. Environ. Med. 2012;19(3):379-384. KBN/MNiSW: 25.000 pkt.; IF: 3.060 (praca oryginalna)*
2. Beata Pięta, **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Tomasz Opala. *Past obstetric history and risk of ovarian cancer. Ann. Agric. Environ. Med. 2012;19(3):385-388. KBN/MNiSW: 25.000 pkt.; IF: 3.060 (praca oryginalna)*
3. Beata Pięta, Sylwia Grodecka-Gazdecka, **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Lucyna Kramer, Tomasz Opala. *Analysis of the odds ratio for developing breast cancer in women. Ginek. Pol. 2011;82(10):755-760. KBN/MNiSW: 15.000 pkt.; IF:0.411 (praca oryginalna)*

C. Cykl prac analizujący sytuacje kliniczne. Pomimo faktu, że moje zainteresowania naukowe koncentrowały się głównie wokół endometriozy, nie ograniczałam się tylko i wyłącznie do prac nad jedną jednostką chorobową. W trakcie mojej wieloletniej pracy klinicznej w oddziałach Katedry Zdrowia Matki i Dziecka pod kierownictwem Prof. Tomasza Opali (m.in. 13 letni staż pracy w Oddziale Izby Przyjęć Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego) mogłam rozszerzać swoją wiedzę w zakresie ginekologii i położnictwa o niecodzienne przypadki medyczne. Ponadto codzienna praca na oddziale Kliniki Zdrowia Matki i Dziecka, pozwala mi w pełni realizować się, nie tylko, jako wykładowca i nauczyciel akademicki kolejnych pokoleń studentów Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ale także, jako lekarz.

1. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Beata Pięta, Magdalena Kotecka, Michał Michalak, Stefan Sajdak, Tomasz Opala. *Three most important etiological factors of occurrence of stress urinary incontinence in nulliparous pre- and postmenopausal Polish women. Ann. Agric. Environ. Med. 2012;19(3):581-585, KBN/MNiSW: 25.000 pkt.; IF:3.060 (praca oryginalna)*
2. Dorota Gawdzik, **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Mieczysława U. Jurczyk, Stanisław Sporny, Tomasz Opala. *Knowledge assessment of women living in the Wielkopolska region concerning risk factors for cervical cancer. Prz. Menopauz. 2015;14(1): 7-12. KBN/MNiSW:15.000 pkt; IF: 0.381 (praca oryginalna)*
3. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Beata Pięta, Joanna Buks, Marcin Wierzchowski, Tomasz Opala. *Determinants of favourable neonatal outcome after premature rupture of membranes (PROM) before 24 weeks of pregnancy - review of the literature and a case report. Ann. Agric. Environ. Med. 2012; 19(3):577-580. KBN/MNiSW: 25.000 pkt.; IF:3.060 (praca kazuistyczna)*
4. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Joanna Buks, Marcin Wierzchowski, Krzysztof Szymanowski, Tomasz Opala. *Leiomyoma cellulare in the broad ligament of the uterus*

- case report and review of literature. *Ginek. Pol.* 2012; 83(4):301-304. KBN/MNiSW: 15.000 pkt.; IF:0.786 (praca kazuistyczna)
5. **Karolina Chmaj-Wierzchowska**, Marcin Wierzchowski, Krzysztof Szymanowski, Tomasz Czerniak, Małgorzata Mróz, Stanisław Sobiak, Tomasz Opala. *Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the uterine corpus - a case report. Ginek. Pol.* 2010; 81(7):541-543, KBN/MNiSW: 9.000 pkt.; IF: 0.367(praca kazuistyczna)

Aktualnie prowadzone przeze mnie badania stanowią kontynuację udziału czynników chemokinowych i niechemokinowych na występowanie raka jajnika, torbieli endometrialnych oraz łagodnych zmian w przydatkach o charakterze potworniaków dojrziałych, torbieli prostych i śluzowych.

Poza omówionym powyżej cyklem 7 publikacji wybranych jako podstawa do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego (łączna wartość wskaźnika Impact Factor 4.001; suma punktów KBN/MNiSW 99.00), sumaryczny wskaźnik Impact Factor dla opublikowanych prac z wyłączeniem prac wchodzących w rozprawę habilitacyjną wynosi 15.767 a suma punktów MNiSW z wyłączeniem prac wchodzących w rozprawę habilitacyjną 340,00 (Tab.1.). W 23 publikacjach jestem pierwszym lub drugim autorem.

Łączna liczba cytowań wszystkich prac z wyłączeniem prac wchodzących w rozprawę habilitacyjną wg Web of Science wynosi 35, a Index Hirsha z wyłączeniem prac wchodzących w rozprawę habilitacyjną wynosi 4.

Analiza bibliometryczna w załączeniu

Tab.1. Wykaz wszystkich publikacji zamieszczonych w bazie Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

	łączna liczba prac	liczba prac z Impact Factor	łączna wartość Impact Factor	liczba prac z punktacją MNiSW	łączna wartość punktacji MNiSW
ogółem	71	13	19.768	52	439.000
polski artykuł w czasopiśmie	46	10	15.535	46	366.000
polska rozprawa doktorska	1	0	0.000	0	0.000
polski fragment większej całości, np. rozdział w podręczniku	6	0	0.000	1	3.000
polski rozdział punktowany	1	0	0.000	1	3.000
polskie streszczenie zjazdowe	9	0	0.000	0	0.000
zagraniczny artykuł w czasopiśmie	3	3	4.233	3	62.000
zagraniczny rozdział punktowany	1	0	0.000	1	5.000
zagraniczny referat zjazdowy	1	0	0.000	0	0.000
zagraniczne streszczenie zjazdowe	3	0	0.000	0	0.000

Chmaj-Wierzchowska
Poznań, data 15.06.2015