

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM VII

Redakcja
Jakub Kufel Piotr Lewandowski

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

INNOWACJE W MEDYCYNIE

- PRZEGLĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.

TOM 7

REDAKCJA

JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

INNOWACJE W MEDYCYNIE
PRZEGLĄD WYBRANYCH TECHNOLOGII XXI W.
TOM VII

Redakcja
Jakub Kufel Piotr Lewandowski

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

REDAKCJA

JAKUB KUFEL, PIOTR LEWANDOWSKI

OPIEKA NAUKOWA

DR HAB. N. MED. ZBIGNIEW NAWRAT, PROF. IPS

RECENZENCI

DR N. MED. BŁAŻEJ SZADY

LEK. ANNA OLENDER

LEK. KATARZYNA BARGIEŁ

LEK. MICHAŁ DUDA

LEK. IGA PASZKIEWICZ

LEK. WIKTORIA BARTNIKOWSKA

LEK. MATEUSZ OŻÓG

MGR. KAROL KRYSZEK

KOREKTA REDAKTORSKA

KAROL ŁUKOMIAK

DIANA ŁUKOMIAK

SKŁAD I PROJEKT OKŁADKI

KAROL ŁUKOMIAK

© COPYRIGHT BY AUTHORS & ARCHAEGRAPH

ISBN: 978-83-67527-34-7

WERSJA ELEKTRONICZNA DOSTĘPNA NA STRONIE INTERNETOWEJ WYDAWCY:

www.archaeograph.pl

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

ŁÓDŹ, WRZESIEŃ 2022

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----|
| Przedmowa..... | 7 |
| Korzyści stosowania metforminy, orlistatu, liraglutylu i setmelanotydu dla wybranych grup pacjentów chorujących na otyłość..... | 9 |
| Maria Nowak, Michał Ciołek, Karolina Kamińska | |
| Semaglutyd jako nowa nadzieja w terapii otyłości..... | 21 |
| Stanisław Anczyk, Marcin Dudek, Antoni Anczyk, Michał Raczyński, Tomasz Fura | |
| W jaki sposób aplikacje mobilne mogą pomóc w prewencji, leczeniu i kontrolowaniu cukrzycy?..... | 37 |
| Paula Nowocień, Dominik Nowocień, Angelika Kordylewska-Kubus, Iga Paszkiewicz | |
| Psychologiczne aspekty otyłości i ich patofizjologiczne mechanizmy..... | 47 |
| Michał Ciołek, Maria Nowak, Karolina Kamińska | |
| Chirurgiczne leczenie otyłości..... | 59 |
| Kinga Dworak, Natalia Trędota, Julia Cieśla, Maciej Smreczak | |
| Nowoczesne metody żywienia i nawadniania okołoperacyjnego w chirurgii ogólnej..... | 81 |
| Hanna Porwolik, Julia Wnuk, Marcin Borzęcki, Karol Żmudka | |
| Innowacje w leczeniu ran – przegląd wybranych nowych technik i materiałów w zakresie opracowywania ran..... | 97 |
| Wojciech Dobczyński, Eliza Barczyk, Joanna Bączyk, Anna Kozub | |
| Przegląd aktualnych metod i potencjalnych celów terapeutycznych w redukcji blizn..... | 109 |
| Anna Kowal, Karolina Kruk, Katarzyna Grudnik, Barbara Stawińska, Maja Kruplewicz, Wojciech Jaworski | |

| | |
|--|-----|
| Powiększanie piersi - aktualna wiedza i innowacje..... | 147 |
| Zofia Graca, Martyna Żurek, Anna Kozub, Katarzyna Grudnik | |
| Powikłania i błędy medyczne będące następstwem wykonywania zabiegów medycyny estetycznej przez nieuprawnione osoby - aktualny stan wiedzy..... | 169 |
| Aleksander Jaworski, Barbara Sławińska, Wojciech Jaworski, Karolina Kruk, Maja Kruplewicz, Anna Kowal | |
| Monitoring powikłań w chirurgii mikronaczyniowej jako czynnik determinujący jej skuteczność..... | 183 |
| Wojciech Jaworski, Aleksander Jaworski, Barbara Sławińska, Maja Kruplewicz, Anna Kowal, Karolina Kruk | |
| Transplantacja macicy - nowa nadzieja walki z bezwzględną niepłodnością..... | 199 |
| Natalia Trędotą, Kinga Dworak, Julia Cieśla, Maciej Smreczak | |
| Sztuczna inteligencja w endoskopii..... | 219 |
| Julia Gawron, Tola Kotkiewicz, Tomasz Furgot, Michalina Masternak, Agnieszka Nowotarska, Agnieszka Sawina | |
| Rola sztucznej inteligencji w sepsie..... | 231 |
| Michał Bielówka, Łukasz Czogalik, Natalia Denisiewicz, Michał Janik, Magdalena Stencel, Jakub Kufel | |
| Nowoczesne metody w diagnostyce i terapii stożka rogówki..... | 253 |
| Oliwia Pluta, Michał Maćkowski, Kamila Meca | |
| Retinitis pigmentosa - przegląd aktualnej wiedzy i perspektyw..... | 271 |
| Martyna Żurek, Zofia Graca, Katarzyna Grudnik, Anna Kozub, Marcin Rojek, Piotr Polechoński | |
| Postowie..... | 297 |

Przedmowa

Oddajemy w Państwa ręce już siódmy tom monografii “Innowacje w medycynie. Przegląd technologii XXI w.”, monografii która pozwala odkrywać najnowsze zdobycze współczesnej medycyny.

Książka zawiera 16 rozdziałów naukowych skupionych wokół największych wyzwań współczesnej medycyny. W pierwszej kolejności skupimy się nad zagadnieniem otyłości i ściśle z nią związanej cukrzycy, zarówno od strony farmakoterapii, chirurgii, a także nowych rozwiązań wspomagających leczenie pacjentów. Następnie płynnie przechodzimy do tematów związanych z naukami zabiegowymi – żywieniem pacjentów zabiegowych, właściwą pielęgnacją rany, chirurgią plastyczną, a także także ważnym problemem powikłań pooperacyjnych. Na koniec Autorzy omawiają możliwości zastosowania sztucznej inteligencji w endoskopii i sepsie, a także nowe postępy w dziedzinie okulistyki.

Książka przeznaczona jest dla menadżerów, nauczycieli akademicków, praktyków, medyków oraz wszystkich zainteresowanych omawianą tematyką.

Dziękujemy wszystkim którzy przyczynili się do jej powstania. Mamy głęboką nadzieję, że przyczyni się ona do dalszego rozwoju wiedzy medycznej i chęci tworzenia pasjonujących projektów naukowych.

*Jakub Kufel
Piotr Lewandowski*

Redaktorzy naukowci

KORZYŚCI STOSOWANIA METFORMINY, ORLISTATU, LIRAGLUTYDU I SETMELANOTYDU DLA WYBRANYCH GRUP PACJENTÓW CHORUJĄCYCH NA OTYŁOŚĆ

Maria Nowak^{1,2}, Michał Ciołek^{2,3}, Karolina Kamińska³

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pediatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny
2. Studenckie Koło Naukowe im. prof. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Rehabilitacji Psychiatrycznej przy Katedrze Psychiatrii Dorosłych, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Otyłość jest chorobą, w której patologiczny rozrost tkanki tłuszczowej może prowadzić do poważnych powikłań narządowych, do których należą choroby sercowo-naczyniowe i udar. Istnieją także schorzenia nie będące następstwami otyłości, a manifestujące się nią takie jak zespół policystycznych jajników, niedoczynność tarczycy czy choroby uwarunkowane genetycznie np. Zespół Bardet - Biedl. Jednymi z obecnie stosowanych metod leczenia otyłości są: zmiana stylu życia, operacje bariatryczne i farmakoterapia. Wielochorobowość pacjentów otyłych wymaga szczególnej uwagi w doborze odpowiedniej terapii. W niniejszym rozdziale zostały opisane korzyści ze stosowania metforminy, orlistatu, liraglutytu oraz setmelanotydu w wybranych grupach pacjentów otyłych. Metformina, oprócz znaczenia w kontroli cukrzycy, ma zastosowanie u pacjentów pediatrycznych, orlistat może wpływać na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Liraglutyd z kolei przynosi efekty w leczeniu pacjentów otyłych z ciężkimi chorobami psychicznymi. W publikacji przedstawiono także ośrodkowe patomechanizmy rozwoju otyłości, których znajomość umożliwia tworzenie medykamentów działających bezpośrednio na odczuwanie łaknienia, takich jak setmelanotyd.

Słowa kluczowe: otyłość, farmakoterapia, choroby współistniejące

Abstract: Obesity is a disease in which the pathological growth of adipose tissue can lead to serious organ complications, including cardiovascular diseases and stroke. There are also diseases that are not a consequence of obesity, but manifest it such as polycystic ovary syndrome, hypothyroidism or genetically determined diseases, such as Bardet-Biedl syndrome. One of the currently used methods of obesity treatment are: lifestyle changes, bariatric surgery and pharmacotherapy. The multi-morbidity of obese patients requires special attention in selecting the appropriate therapy. This chapter describes the benefits of metformin, orlistat,

liraglutide and setmelanotide for selected groups of obese patients. Metformin, in addition to its role in the control of diabetes, is also used in pediatric patients, and orlistat may reduce cardiovascular risk. Liraglutide is effective in the treatment of obese patients with severe mental illness. The publication also presents the central pathomechanisms of obesity development, the knowledge of which enables the creation of drugs that directly affect the perception of appetite, such as setmelanotide.

Keywords: obesity, pharmacotherapy, comorbidities

1. Wstęp

1.1. Otyłość i jej powiązanie z innymi chorobami

Według Światowej Organizacji Zdrowia otyłość jest definiowana jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu, które stanowi zagrożenie dla zdrowia. Parametrem pozwalającym na ocenę zaawansowania choroby jest wskaźnik względnej masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI). Za granicę między nadwagą a otyłością przyjęto wartość BMI równą 30 kg/m².¹ Wskaźnik względnej masy ciała jest także silnym predyktorem śmiertelności ogólnej. Przy 30-35 kg/m² mediana przeżycia zmniejsza się o 2-4 lata; przy 40-45 kg/m² zmniejsza się o 8-10 lat, co jest porównywalne z efektami palenia.²

Obraz kliniczny otyłości uwidacznia przede wszystkim ograniczenie motoryki pacjenta, wpływające na obniżenie jakości życia, jednak czynnikami stanowiącymi wspomniane w definicji otyłości "zagrożenie dla zdrowia" chorego są powikłania otyłości, do których możemy zaliczyć:

- choroby sercowo-naczyniowe,
- udar
- choroby nowotworowe (Każdy wzrost BMI o 5 kg/m² jest w przybliżeniu liniowo związany z rakiem macicy, pęcherzyka żółciowego, nerki, szyjki macicy, tarczycy i białaczką. Istnieje także nieliniowy, ale pozytywny związek między BMI a rakiem wątroby, okrężnicy, jajnika i pomenopauzalnym rakiem piersi)³
- cukrzycę typu II,
- niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby
- bezdech senny
- zapalenie kości i stawów.⁴

Warto także wspomnieć o chorobach, których jednym z objawów klinicznych jest występowanie otyłości, będącej dla pacjentów dodatkowym

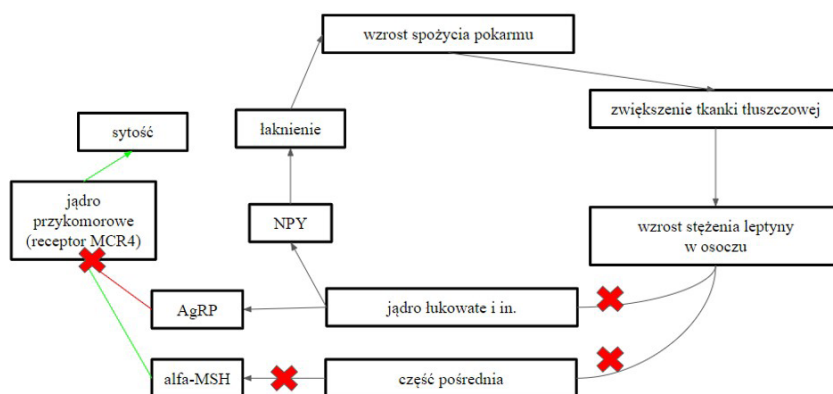
zagrożeniem. Wśród schorzeń tych możemy wyróżnić uwarunkowane genetycznie zespoły m.in. zespół Pradera-Williego, zespół Bardet-Biedla⁵, a także choroby takie jak zespół policystycznych jajników czy niedoczynność tarczycy.

Tak masowo występujące zjawisko, dotyczące około 39% dorosłych na całym świecie¹, wymaga poszukiwania efektywnych rozwiązań celowanych przede wszystkim w patofizjologiczne podstawy rozwoju otyłości.

1.2. Patofizjologiczne podstawy otyłości

Kluczową rolę w regulacji łaknienia odgrywa podwzgórze, w którym znajdują się: ośrodek sytości (jądro brzuszno-przyśrodkowe) i ośrodek głodu (jądro boczne). Pośrednio w ich stymulacji biorą udział m.in. leptyna, insulina czy grelina⁶, z czego 2 pierwsze nazywane są "hormonami sytości", grelina - "hormonem głodu".⁷ Wydzielana leptyna stymuluje część pośrednią podwzgórza, pobudzając uwalnianie melanokortyny, która łącząc się ze swoimi receptorami (MCR-4) przekazuje sygnał z ośrodka sytości zmniejszając łaknienie. Jednocześnie hormon ten pośrednio hamuje wydzielanie neuropeptydu Y (NPY), uniemożliwiając pobudzenie ośrodka łaknienia. U osób otyłych istnieje kilka potencjalnych miejsc uszkodzenia opisanego szlaku przekazywania (Ryc.1):

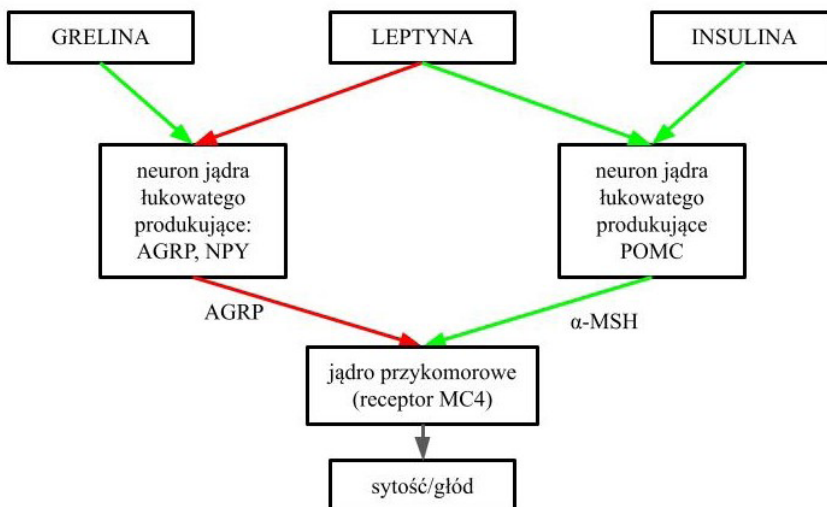
- defekt transcytozy leptyny do ośrodkowego układu nerwowego
- zaburzenie hamowania wydzielania NPY
- defekt receptora leptyny
- zaburzenie uwalniania alfa-MSH
- defekt receptora MCR4⁶



Ryc.1. Schemat przedstawiający podwzgórzowy mechanizm kontroli odczuwania głodu i sytości. Oznaczono etapy szlaku mogące mieć znaczenie w patomechanizmie otyłości.

Uważa się, że grelina powoduje wzrost ekspresji mRNA dla AGRP i neuropeptydu Y (NPY). Wykazuje działanie przeciwstawne do opisanej leptyny. Zgodnie z przyjętym modelem grelina, pochodząca głównie z przewodu pokarmowego dociera do podwzgórza i przez aktywację neuronów NPY/AGRP, powoduje pobudzenie ośrodka łaknienia i hamowanie pobudzenia w ośrodku sytości, czego efektem zwiększenie dostarczania pokarmu.⁷ Wykazano także, że grelina jest obecna we wcześniej nieodkrytej grupie neuronów podwzgórza, co wskazuje na częściowo wewnętrzne źródło działania hormonu. Grelina stymuluje aktywność łukowatych neuronów NPY i naśladuje jego działanie w jądrze przykomorowym podwzgórza. Według Cowleya i innych w tych miejscach uwalnianie greliny może stymulować uwalnianie oreksygennych peptydów i neuroprzekazników, reprezentując w ten sposób nowy obwód kontrolujący homeostazę energetyczną.⁸

Insulina pełni w mózgu dwie ważne funkcje: kontroluje przyjmowanie pokarmu i reguluje funkcje poznawcze, zwłaszcza pamięć⁹, a wady sygnalizacji insuliny w mózgu mogą przyczyniać się do zaburzeń neurodegeneracyjnych.¹⁰ Ponadto procesy zapalne w podwzgórzu, gdzie występuje duża ekspresja receptorów insuliny, zaburzają lokalne układy sygnalizacyjne i powodują zaburzenia metabolizmu glukozy i energii. Nadmierne spożycie kalorii i diety wysokotłuszczowe inicjują oporność na insulinę¹¹, a jej wysokie stężenie w osoczu może prowadzić do otyłości.¹²



Ryc.2. Schemat regulacji odczuwania głodu lub sytości przez grelinę, leptynę i insulinę. Strzałki w kolorze czerwonym oznaczają hamowanie, zielone - pobudzanie receptorów w obrębie opisanych obszarów.

2. Leczenie farmakologiczne

2.1. Metformina jako lek o dodatkowym działaniu ośrodkowym i potencjalnej korzyści dla pacjentów pediatrycznych i stosujących insulinoterapię

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym zmniejszającym stężenie glukozy we krwi, które następuje poprzez zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie oraz wzmocnienie działania insuliny w mięśniach i tkance tłuszczowej.¹³

Leczenie zaawansowanej cukrzycy typu drugiego obejmuje insulinę, która ze względu na swój anaboliczny wpływ na akumulację lipidów oraz jedzenie kompensacyjne zapobiegające epizodom hipoglikemii, może przyczynić się do rozwoju otyłości.¹⁴ W badaniu HOME wykazano, że metformina kontynuowana po rozpoczęciu insulinoterapii zapobiega indukowanemu insuliną przyrostowi masy ciała, w porównaniu do jej przzerwania i zastąpienia insuliną.¹⁵

Lek może być także podawany prewencyjnie podczas stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych, często wywołujących powikłania metaboliczne w tym przyrost masy ciała i hiperglikemię. Przeprowadzona w 2016 roku metaanaliza obejmująca 12 badań z łączną liczbą 743 pacjentów leczonych metforminą i atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi wykazała istotne zmniejszenie BMI i insulinooporności u chorych.¹⁶

Odnotowano również działanie metforminy na ośrodkowy układ nerwowy m.in. badania funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wykazały, że metformina indukuje zmiany metaboliczne w mózgu u pacjentów z cukrzycą typu drugiego w obszarach związanych z pamięcią semantyczną i ośrodkiem nagrody, przez co może zmieniać odbiór jedzenia jako nagrody.^{17, 18}

W metaanalizie przeprowadzonej przez Pu i innych otyli pacjenci leczeni metforminą doświadczyli zmniejszenia BMI o jedną jednostkę pod koniec leczenia. Ale to, czy ta zmniejszona wartość spowodowała wystarczającą utratę masy ciała, aby kwalifikować się jako „lek odchudzający” wymaga większych, szczegółowych badań z randomizacją.¹⁹ Również przegląd systematyczny Masarwy i innych wykazał, że terapia metforminą oraz interwencje związane ze stylem życia mają umiarkowany korzystny wpływ na wynik BMI z i insulinooporność. Dostępne dowody są jednak różnej jakości, a wyniki badań wyższej jakości ujawniły mniejsze efekty leczenia. Niemniej jednak metforminę można rozważyć jako terapię farmakologiczną w populacji pediatrycznej ze względu na jej dostępność, koszt i profil bezpieczeństwa. Potrzebne są

dalsze badania, aby scharakteryzować pacjentów pediatrycznych, którzy mogą odnieść największe korzyści z monoterapii metforminą i metforminą w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu insulinooporności.²⁰

2.2. Orlistat i jego potencjalne korzyści dla pacjentów w dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Jest to odwracalny inhibitor lipazy trzustkowej i żółdkowej stosowany w leczeniu otyłości. Warto zwrócić uwagę, którzy pacjenci mogą odnieść szczególne korzyści ze stosowania tego leku. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Sibenhofera i innych wykazały, że orlistat wiązał się z niższymi wskaźnikami ogólnych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, nowo rozpoznanej niewydolności serca, niewydolności nerek i śmiertelności. Badanie to wskazuje na dodatkowe, potencjalne wykorzystanie leku w prewencji pierwotnej tych zdarzeń.^{21, 22}

Orlistat może odgrywać kluczową rolę w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego u osób z otyłością i nadciśnieniem, towarzyszące utracie masy ciała²², a także modulację oksysteroli.²³ Substancje te biorą udział w procesach miażdżycowych i wpływają cytotoksycznie na mięsień sercowy.²⁴ Dodatkowo, dorośli leczeni orlistatem w badaniu przeprowadzonym przez Kwon i innych mieli znacznie obniżone stężenia wolnego cholesterolu i sitosterolu po utracie wagi, co może sugerować, że orlistat jest kolejną opcją terapeutyczną w przypadku hipercholesterolemii.²³

2.3. Liraglutyd w leczeniu pacjentów z ciężkimi chorobami psychicznymi.

Medykament ten jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu -1 (ang. glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RA). GLP-1 reguluje poziom glukozy we krwi po posiłkach poprzez hamowanie wydzielania glukagonu i zwiększanie wydzielania insuliny z komórek beta trzustki.²⁵ Wywołuje poposiłkowe uczucie sytości, zmniejsza apetyt i spożycie pokarmu oraz spowalnia opróżnianie żołądka.²⁶ Badanie randomizowane wykazało utratę masy ciała o około 6% u pacjentów leczonych liraglutydem. Powodował on także niewielką, ale statystycznie istotną poprawę w zakresie kilku kardiometabolicznych czynników ryzyka w porównaniu z placebo.²⁷

U nastolatków z otyłością, którzy słabo reagują na leczenie związane ze zmianą stylu życia, dodatkowe zastosowanie GLP-1 RA jest skuteczne i bezpieczne.²⁸ Wyniki analizy Iqbal i innych wykazały, że GLP-1 RA poprawia

kontrolę glikemii bez zwiększania ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Zaobserwowano także lepszą kontrolę ciśnienia krwi i stężeń LDL, HDL i triglicerydów w osoczu.²⁹

Do grupy pacjentów znacznie bardziej narażonych na występowanie nadwagi i otyłości w porównaniu z populacją ogólną należą także osoby z ciężką chorobą psychiczną. W badaniu prowadzonym przez Barnard-Kelly kluczowymi tematami odnotowanymi w wywiadzie z pacjentami psychiatrycznymi były: przygnębienie związane z przyrostem masy ciała wynikające z wcześniejszego przyjmowania leków czy potencjalny wpływ utraty masy ciała na jakość życia. Ostateczna poprawa jakości życia kilku uczestników interwencji, może być uznawana za dodatkowy atut i wzmocnienie biomedycznych korzyści z osiągniętej utraty wagi.³⁰

2.4. Setmelanotyd w dziedziczonych zespołach manifestujących się otyłością.

Setmelanotyd jest agonistą receptora dla melanokortyny (MC4R). Brak odpowiedniego pobudzenia tego receptora wiąże się z hamowaniem odczuwania sytości u pacjentów i nadmiernym pobudzeniem ośrodka głodu prowadzącego do hiperfagii. Występowanie takiego zjawiska zauważono u pacjentów z chorobami uwarunkowanymi genetycznie takimi jak: zespół Bardet-Biedl, zespół Alstroma. Wprowadzenie substancji pobudzającej receptor MC4 pozwala przywrócić prawidłowe ośrodkowej kontroli łaknienia.

W 2020 roku dopuszczono stosowanie setmelanotydu u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych z otyłością spowodowaną niedoborem POMC, PCSK1 lub LEPR, a w 2021 r. został on zatwierdzony przez Komisję Europejską i brytyjską MHRA do leczenia otyłości i kontroli głodu związanego z genetycznie potwierdzoną utratą funkcji POMC, w tym PCSK1, niedoborem biallelicznego LEPR u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat w wieku i powyżej.³¹ Lek jest obecnie w trzeciej fazie badań klinicznych do leczenia rzadkich chorób genetycznych manifestujących się otyłością np. BBS. W badaniach odnotowano zmniejszenie masy ciała i odczuwania głodu u tych pacjentów.³²

Badania jakości życia (ang. quality of life, QOL) pacjentów z niedoborem POMC lub LEPR przed i po leczeniu setmelanotydem ujawniły poprawę QOL u pacjentów już w piątym tygodniu terapii.³³ Leczenie może prowadzić do ciemnienia skóry i czasami ciemnienia koloru włosów zarówno u pacjentów z niedoborem POMC, jak i LEPR. Nie zaobserwowano złośliwych zmian

skórnych, jednak wyniki podkreślają znaczenie regularnych badań skóry przed i w trakcie leczenia agonistą MC4R.³⁴

3. Konkluzje

Otyłość będąca chorobą cywilizacyjną wymaga interwencji dostosowanej do stanu zdrowia chorego. Leczenie powinno się rozpoczynać od zmiany nawyków żywieniowych pacjenta, co może przynieść ogólną korzyść dla jego stanu zdrowia przy jednoczesnym braku skutków ubocznych. Proces ten powinien być dostosowany do potrzeb osoby chorującej na otyłość i może wymagać skierowania pacjenta na konsultację dietetyczną i psychologiczną. W przypadku braku skuteczności wprowadzonej diety można rozważyć rozpoczęcie farmakoterapii i/lub operację bariatryczną. U predysponowanych genetycznie pacjentów operacja może nie przynieść pożądanego efektu utraty masy ciała, co podkreśla wagę stosowania leków w terapii tej choroby.³⁵

Obecnie dostępnych jest wiele medykamentów stosowanych ściśle u pacjentów otyłych (np. orlistat, liraglutyd, setmelanotyd) oraz tych, które modulując procesy metaboliczne wykazują dodatkowe działanie wspomagające chudnięcie (np. metformina). W odniesieniu do przedstawionych w niniejszej pracy danych, podczas doboru farmakoterapii dla osoby chorej na otyłość warto zwrócić uwagę na jej choroby współistniejące i wykorzystać dodatkowe działanie wymienionych leków w celu maksymalizacji korzyści dla pacjenta. Tym bardziej, że opisane w rozdziale leki są stosowane w kontroli cukrzycy (metformina), na którą choruje około 8,5 % dorosłych na całym świecie³⁶, a także korzystnie zmniejszają wskaźniki ogólnych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, będących przyczyną około 18 milionów zgonów rocznie.³⁷

Prowadzenie badań nad patomechanizmami choroby otyłościowej ułatwia poszukiwanie nowych, skutecznych środków farmakologicznych takich jak setmelanotyd. Ze względu na bardzo złożone psychologiczne konsekwencje rzadkich chorób genetycznych związanych z otyłością, niektórzy pacjenci mogą wymagać długiego okresu leczenia, aby poprawić jakość życia.

Referencje

1. Obesity. (2022). Retrieved 17 March 2022, from https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1

2. Collaboration PS. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009;373(9669):1083-1096. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4
3. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *The Lancet*. 2014;384(9945):755-765. doi:10.1016/S0140-6736(14)60892-8.
4. Ansari S, Haboubi H, Haboubi N. Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820934955. doi:10.1177/2042018820934955.
5. Forsyth RL, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. 2003 Jul 14 [Updated 2020 Jul 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022
6. Silbernagl S, Lang F, Baranowska-Kuczko M, Pędzińska-Betiuk A. *Atlas patofizjologii*. Wydanie I polskie, dodruk. Wrocław: Med-Pharm Polska; op. 2021.
7. Kędzia A, Ghrelin – a New Hormone Involved in Growth Regulation and Metabolic Homeostasis of the Organism. *Pediatric Endocrinology*. 2007;(3)
8. Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al. The Distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis. *Neuron*. 2003;37(4):649-661. doi:10.1016/S0896-6273(03)00063-1.
9. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology*. 2001;74(4):270-280. doi:10.1159/000054694.
10. Komleva Y, Chernykh A, Lopatina O, et al. Inflamm-Aging and Brain Insulin Resistance: New Insights and Role of Life-style Strategies on Cognitive and Social Determinants in Aging and Neurodegeneration. *Front Neurosci*. 2020;14:618395. doi:10.3389/fnins.2020.618395.

11. Cetinkalp S, Simsir IY, Ertek S. Insulin resistance in brain and possible therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):553-564. doi:10.2174/1570161112999140206130426.
12. UT Southwestern Medical Center. High insulin levels tied to obesity pathway. *ScienceDaily*. Retrieved March 15, 2022 from www.sciencedaily.com/releases/2014/08/140825185319.htm
13. Metformina. *Medycyna Praktyczna*. Retrieved 15 March 2022, from <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=550>
14. Mäkimmattila S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42(4):406-412. doi:10.1007/s001250051172.
15. Kooy A, Jager J de, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):616-625. doi:10.1001/archinternmed.2009.20.
16. Silva VA de, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):341. doi:10.1186/s12888-016-1049-5.
17. Huang Y-C, Hsu C-C, Lin W-C, et al. Effects of metformin on the cerebral metabolic changes in type 2 diabetic patients. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:694326. doi:10.1155/2014/694326.
18. Wit S de, Corlett PR, Aitken MR, Dickinson A, Fletcher PC. Differential engagement of the ventromedial prefrontal cortex by goal-directed and habitual behavior toward food pictures in humans. *J Neurosci*. 2009;29(36):11330-11338. doi:10.1523/JNEUROSCI.1639-09.2009.
19. Pu R, Shi D, Gan T, et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820926000. doi:10.1177/2042018820926000

20. Masarwa R, Brunetti VC, Aloe S, Henderson M, Platt RW, Filion KB. Efficacy and Safety of Metformin for Obesity: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2021;147(3). doi:10.1542/peds.2020-1610.
21. Ardissino M, Vincent M, Hines O, et al. Long-term cardiovascular outcomes after orlistat therapy in patients with obesity: a nationwide, propensity-score matched cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(2):179-186. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa133.
22. Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1:CD007654. doi:10.1002/14651858.CD007654.pub5.
23. Kwon Y-J, Kwon GE, Lee HS, Choi MH, Lee J-W. The Effect of Orlistat on Sterol Metabolism in Obese Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:824269. doi:10.3389/fendo.2022.824269
24. Gonet-Surówka A, Dynarowicz-Łątka P. Od glejaka po COVID-19 - rola oksysteroli w organizmie człowieka. *Postepy Biochem*. 2021;67(2):163-171. doi:10.18388/pb.2021_379.
25. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
26. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676.
27. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1443-1451. doi:10.1038/ijo.2013.120.
28. Jensterle M, Janež A. Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity. *Horm Res Paediatr*. 2021. doi:10.1159/000521264.
29. Iqbal J, Wu H-X, Hu N, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Obes Rev*. 2022:e13435. doi:10.1111/obr.13435.

30. Barnard-Kelly K, Whicher CA, Price HC, et al. Liraglutide and the management of overweight and obesity in people with severe mental illness: qualitative sub-study. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):21. doi:10.1186/s12888-021-03666-5.
31. Science Overview - Rhythm Pharmaceuticals. Retrieved 17 March 2022, from <https://www.rhythmtx.com/science-overview/>
32. Haws R, Brady S, Davis E, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(11):2133-2140. doi:10.1111/dom.14133.
33. Kühnen P, Wabitsch M, Schnurbein J von, et al. Quality of life outcomes in two phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to LEPR or POMC deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):38. doi:10.1186/s13023-022-02186-z
34. Kanti V, Puder L, Jahnke I, et al. A Melanocortin-4 Receptor Agonist Induces Skin and Hair Pigmentation in Patients with Monogenic Mutations in the Leptin-Melanocortin Pathway. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34(6):307-316. doi:10.1159/000516282.
35. Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, Berg RL, VanWormer JJ, Haws RM. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. *Pediatric Obesity*. 2021;16(2), e12703. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12703>
36. Diabetes. Retrieved 17 March 2022, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
37. Cardiovascular diseases. Retrieved 17 March 2022, from https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

SEMAGLUTYD JAKO NOWA NADZIEJA W TERAPII OTYŁOŚCI

Stanisław Anczyk¹, Marcin Dudek², Antoni Anczyk³, Michał Raczyński¹, Tomasz Fura²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii
Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

2. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurologii Katedry Neurologii
Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

3. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Chirurgii Naczyniowej,
Angiologii i Flebologii Wydziału Nauk Medycznych
w Katowicach Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Cukrzyca i otyłość są ściśle powiązаныmi ze sobą jednostkami chorobowymi, posiadającymi wspólne elementy w patogenezie. Podczas terapii cukrzycy semaglutydem odnotowano stabilne znaczące spadki masy ciała. W związku z czym podjęto próby terapii otyłości z zastosowaniem semaglutydu, odnosząc znaczące sukcesy zarówno w leczeniu choroby podstawowej, jak i rozwijającej się wyniku otyłości cukrzycy typu 2. Opierając się na wynikach przeprowadzonych badań semaglutyd został zarejestrowany jako lek do stosowania w terapii otyłości. Z uwagi na problematyczność bezpiecznego leczenia farmakologicznego ograniczającego się do stosowania orlistatu, mamy do czynienia z dużym postępowaniem w terapii otyłości, co rodzi nadzieję na ograniczenie występowania powyższego zjawiska w przyszłości. Ponadto jego właściwości kardioprotekcyjne i hipoglikemizujące chronią pacjentów stosujących ten lek przed potencjalnymi powikłaniami otyłości.

Słowa kluczowe: semaglutyd, agoniści GLP-1, otyłość, cukrzyca

Abstract: Diabetes and obesity are closely related disease entities with obesity being the base for diabetes type 2 development. During treatment of diabetes with semaglutide was observed a slightly bigger weight loss compared to the other therapies. Therefore, attempts were made to treat obesity with significant success both in the treatment of the underlying disease and the developing obesity result of type 2 diabetes. By now safe pharmacological treatment was limited to the use of orlistat, so usage of semaglutide in this case is great progress in the treatment of obesity, which gives hope to reduce the scale of the problem of obesity in the future. In addition, its cardioprotective and hypoglycemic properties protect patients using this drug against potential complications of obesity, which makes it even more useful in therapy of obesity.

Keywords: semaglutide, obesity, GLP-1 agonists, obesity, diabetes

1. Wstęp

W historii medycyny niejednokrotnie podczas opracowywania i testowania nowych leków odkrywano nowe ich właściwości. W wyniku czego na jaw wychodziło, że lek który miał za zadanie leczyć jedną jednostkę chorobową, w praktyce okazywał się niebezpieczny bądź nieskuteczny. Natomiast podczas badań odkrywano inne jego właściwości, czyniące go potencjalnym nowym chemioterapeutyką w odmiennej jednostce chorobowej. Powyższa sytuację możemy zaobserwować w wypadku minoxidilu¹. Lek ten powstał z myślą o leczeniu nadciśnienia, a finalnie znalazł zastosowanie w terapii łysienia. Oprócz powyższej sytuacji zdarza się też, że lek stosowany dotychczas do leczenia jednej przypadłości z powodzeniem okazuje się być skuteczny w odmiennej jednostce chorobowej jak np. sildenafil, który również był projektowany z myślą o walce z nadciśnieniem tętniczym, a okazał się być wyjątkowo skuteczny jako lek w terapii zaburzeń erekcji². Obecnie mamy do czynienia z podobną sytuacją w wypadku semaglutynu, który od lat jest stosowany z powodzeniem w terapii cukrzycy typu 2. Obecnie z uwagi na jego korzystny wpływ na masę ciała podczas leczenia cukrzycy, został on włączony do terapii osób z otyłością jako kolejna możliwość farmakoterapii⁴. Stosowanie tego leku w nowym zastosowaniu może zrewolucjonizować terapię otyłości w latach przyszłych.

W poniższym rozdziale zostanie przybliżona tematyka cukrzycy typu 2 i otyłości, związku między tymi dwiema chorobami, oraz zostanie wyjaśnione dlaczego i na jakiej podstawie semaglutyn jest stosowany dotychczas w terapii cukrzycy został dopuszczony do terapii otyłości³.

2. Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 (ICD11-5A11) jest najczęściej występującą postacią cukrzycy na świecie (80% przypadków cukrzycy). W tej postaci za główny patomechanizm choroby bierze się upośledzenie wydzielania insuliny w warunkach insulinooporności. Do przyczyn choroby należą czynniki środowiskowe będące najczęściej główną przyczyną choroby, takie jak otyłość (w szczególności otyłość brzuszna), niska aktywność fizyczna, a także czynniki genetyczne (wynikające najczęściej z dziedziczenia poligenowego)⁵.

2.1. Epidemiologia cukrzycy

Obecnie zmagamy się z pandemią cukrzycy, która z czasem staje się coraz większym zagrożeniem dla zdrowia oraz wyzwaniem dla światowej gospodarki. Liczba chorych cierpiących na tę przypadłość w latach 1998-2018 uległa podwojeniu⁶. Tak dynamiczny wzrost przy braku przeciwdziałania ze strony społeczeństwa może utrzymać się w przeciągu najbliższych lat. Bazując na danych Międzynarodowego stowarzyszenia diabetologicznego w 2015 roku na świecie było 415 milionów przypadków cukrzycy, obecnie prognozuje się iż do 2040 roku ta liczba może wzrosnąć do niecałych 624 milionów przypadków⁷. Analizując przyczyny w poszczególnych grupach wiekowych, za wystąpienie cukrzycy w młodszym wieku odpowiadają głównie czynniki genetyczne, a następnie wraz z wiekiem ustępują one czynnikiem środowiskowym głównie otyłości⁵.

2.2. Terapia cukrzycy

Obecnie w zgodzie z wytycznymi PTD (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) za cele w terapii cukrzycy uznaje się; wyrównanie poziomu glikemii przejawiającego się wartością hemoglobiny glikowanej <7%, utrzymanie stężenia LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub redukcją tego parametru o co najmniej 50% u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka, uzyskanie stężenia cholesterolu frakcji LDL < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) lub redukcja o 50% u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego, utrzymanie stężenia LDL-C <100 mg/dl (2,5 mmol/l) u osób umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego (młode osoby <35 roku życia z cukrzycą typu 1 bez przewlekłych powikłań i innych czynników ryzyka sercowo naczyniowego) lub pacjenci z cukrzycą typu 2 < 50 roku życia z czasem trwania cukrzycy poniżej 10 lat, bez innych czynników ryzyka, utrzymanie wartości ciśnienia tętniczego krwi na poziomie < 130/80 mmHg^{3,8,9}. Powyższe efekty terapeutyczne próbuje się uzyskać za pomocą terapii behawioralnej w połączeniu z terapią farmakologiczną.

W terapii behawioralnej szczególną uwagę przykładą się do nauczania pacjenta jak odżywiać się prawidłowo, oraz przekonać go do utrzymywania aktywności fizycznej na odpowiednim poziomie. Istotnym problemem w terapii jest brak uniwersalnej diety dla pacjentów z cukrzycą, w związku z czym stosuje się różne rozwiązania, takie jak dieta śródziemnomorska, dieta DASH, diety roślinne. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podstawowym celem terapii

jest utrzymanie kontroli metabolicznej, oprócz terapii behawioralnej istotnym elementem terapii jest leczenie farmakologiczne. Leczeniem 1 rzutu z wyboru jest terapia metformina (o ile nie jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana)³. W wypadkach kiedy monoterapia w najwyższych tolerowanych dawkach jest nieskuteczna do uzyskiwania optymalnego docelowego stężenia hemoglobiny glikowanej, PTD zaleca włączenie do terapii drugi lek doustny (np. inhibitory transportera sodowo glukozy, pochodne sulfonylomocznika), agonistę receptora GLP-1 (np. semaglutyd) lub insulinę bazalną. Stosowanie kolejnych leków powinno mieć charakter indywidualny i uwzględniać: efekt sercowo-naczyniowy, skuteczność, objawy niepożądane, ryzyko hipoglikemii i preferencje indywidualne pacjenta^{3,8,9,10,11}.

Jak widać powyżej semaglutyd w terapii cukrzycy typu 2 stanowi drugą linię leczenia w wypadku nieskuteczności pierwotnej terapii. Analizując Rekomendację Prezesa Agencji Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji dot. stosowania semaglutydu w terapii cukrzycy, zaleca się włączenie go do leczenia cukrzycy typu 2 w wypadku nieskuteczności terapii 2 lekami doustnymi hipoglikemizującymi, lub insuliny bazalnej i jednego leku hipoglikemizującego. U pacjentów z otyłością zdefiniowaną jako BMI większe lub równe 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się przez jedno z wymienionych: retinopatię, białkomocz, przerost lewej komory serca. Jako czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego wyszczególnia się także połączenie dwóch z poniższych czynników: wiek 55 lat dla płci męskiej lub 60 i więcej dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu¹².

3. Semaglutyd

Semaglutyd jest analogiem ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 hormonu inkretynowego. Wiąże się on z receptorem GLP-1 powodując jego aktywację, co implikuje jego działanie na wiele narządów i systemów w organizmie poprzez stymulację układu inkretynowego. Semaglutyd ma zdolność do regulowania glikemii poprzez: wzrost wydzielania insuliny zależny od stężenia glukozy, opóźnianie opróżniania żołądka co przekłada się na wzrost uczucia sytości oraz wolniejsze wchłanianie się glukozy do krwi. Wykazano również korzystny wpływ semaglutydu na stężenie lipidów w osoczu, zmniejszenie stanów zapalnych, spadek ciśnienia tętniczego. Semaglutyd długo utrzymuje się w organizmie z powodu jego wiązania z albuminami osocza

oraz jego struktury biochemicznej która uniemożliwia jego rozłożenie przez dipeptydylopeptydazę¹³.

4. Otyłość

Otyłość to choroba przewlekła powstająca poprzez dodatni bilans energetyczny wynikający z nadmiaru energii pobieranej z pokarmu nad energią wydatkowaną przez organizm. Definiuje się ją jako BMI ≥ 30 lub obwód talii równy lub większy niż 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn¹⁴. Otyłość jest przede wszystkim skutkiem zaburzeń odżywiania o różnej etiologii. Jest to powszechne schorzenie, zgodnie z danymi z 2015 roku dotyka ono aż 21,5% mężczyzn i 24,5% kobiet w Europie. Choroba ta powoduje wiele zmian w gospodarce organizmu między innymi dysfunkcje hormonalne. Prowadzi również do licznych powikłań: stanów przedcukrzycowych i cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, glomerulopatii indukowanej otyłością, PCOS i nowotworów. Otyłość wpływa na każdy układ oraz każdą tkankę w organizmie człowieka. Dodatkowo w wyniku otyłości dochodzi do zaburzenia funkcji układu inkretynowego, co objawia się znacznie zmniejszonym wydzielaniem glukagonopodobnego peptydu-1 czyli GLP-1 z powodu diety bogatej w tłuszcze i ubogobłonnikowej¹⁵.

4.1. Epidemiologia otyłości

Częstość występowania nadwagi i otyłości na świecie podwoiła się od 1980 r. rosnąc do światowego poziomu pandemii¹⁶. Szacuje się że liczba otyłych ludzi na globie przekroczyła już dwa miliardy¹⁷. Do oceny występowania otyłości najczęściej stosuje się wskaźnik masy ciała BMI. U osób dorosłych jako nadwagę definiuje się osiągnięcie wskaźnika na poziomie od 25kg/m² do 29 kg/m² a otyłość stwierdza się w przypadku przekroczenia wartości powyżej 30 kg/m²¹⁸. Coraz częściej jednak podkreśla się wady wskaźnika BMI gdyż nie obejmuje on wszystkich aspektów rozwoju otyłości. Istnieją bowiem duże osobnicze zmienności ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. Szczególnie zwraca się uwagę na trzewną tkankę tłuszczową która jest szczególnie metabolicznie niekorzystna. Na przykład w populacjach azjatów obserwuje się większy udział procentowy tkanki tłuszczowej w ciele niż u osób rasy kaukaskiej przy tym samym wskaźniku BMI¹⁶. Korelacja między wskaźnikiem BMI a ryzykiem wystąpienia choroby nie jest liniowa, również tylko 17% ryzyka rozwinięcia insulinooporności a w późniejszym czasie cukrzycy typu 2 zależy

od BMI¹⁷. Dane te świadczą pewnym niedoszacowaniu problemu otyłości na świecie i może okazać się że jest on jeszcze większy niż przypuszczano się do tej pory. Również sama złożoność i wielość czynników wpływających na otyłość może utrudniać jej epidemiologiczną klasyfikację. Przy utrzymaniu się obecnych trendów szacuje się że do 2030 roku aż 38% całej dorosłej populacji rozwiniętej w sobie nadwagę a aż następne 20 % będzie borykało się z otyłością¹⁸.

4.2. Leczenie otyłości

W leczeniu otyłości punktem wyjścia jest dokładna diagnostyka i wykluczenie otyłości wtórnej, w wypadku której leczenie opiera się na usunięciu w pierwszej kolejności choroby podstawowej. Przy projektowaniu postępowania terapeutycznego należy uwzględnić choroby towarzyszące otyłości takie jak: nadciśnienie tętnicze, stany przedcukrzycowe, cukrzyca. Należy także postawić na rozwiązania akceptowane przez chorego, gdyż współpraca z pacjentem jest kluczowa w osiąganiu celów terapeutycznych. W wypadku otyłości pierwotnej terapia obejmuje zarówno leczenie behawioralne oraz farmakologiczne, a także metody leczenia chirurgicznego¹⁴. Głównym celem terapii jest osiągnięcie stabilnej i powolnej redukcji masy ciała.

Każdego chorego należy traktować indywidualnie i dopasowywać plan leczenia do jego potrzeb i możliwości zarówno fizycznych, socjalnych jak i ekonomicznych. Jednak najważniejsza jest psychika i nastawienie pacjenta do leczenia dlatego kluczowe jest rozpoznanie psychospołecznych lub emocjonalnych czynników przyczyniających się do rozwoju otyłości, w celu ich leczenia. Edukowanie pacjenta ma niebagatelne znaczenie zwłaszcza przy niefarmakologicznych metodach leczenia jakimi są zmiana stylu życia, diety, aktywność ruchowa. Pacjent musi wykazywać zaangażowanie i samokontrolę aby odnieść sukces terapeutyczny. Polecanym sposobem redukcji masy ciała jest dieta o obniżonej wartości energetycznej z deficytem około 500-800 kcal/dzień w stosunku do zapotrzebowania, musi być ona jednak pełnowartościowa zawierać wszystkie potrzebne makro i mikroelementy oraz odpowiednią ilość białek. Jest to ważne aby u pacjenta z otyłością przez zbyt restrykcyjną dietę nie osiągnąć stanu niedożywienia organizmu. Bezpiecznym tempem utraty masy ciała jest ubytek 0,5-1kg/tydzień przez pierwsze 3-6 miesięcy. W wypadku aktywności fizycznej zaleca się 150-300 minut aerobowej aktywności fizycznej w ciągu tygodnia, musi być ona jednak dostosowana do warunków fizycznych danej osoby¹⁹.

Farmakoterapia w otyłości stanowi od lat skomplikowaną kwestię. Większość ze stosowanych dotychczas preparatów wykazywała niewystarczającą skuteczność i poziom bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu. Leki które miały za zadanie zwiększyć metabolizm i wydatkowanie energii (hormony tarczycy, sibutramina, sympatykomimetyki) nie były bezpieczne pod kątem ryzyka sercowo naczyniowego. Odnośnie leków hamujących łaknienie z reguły okazywały się one niebezpieczne z uwagi na neuropsychiatryczne skutki uboczne (pochodne amfetaminy, antagoniści receptorów kannabinoidowych) lub nieskuteczne w dłuższym stosowaniu (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny)²⁰. W związku z powyższym orlistat jest jedyną dostępną formą leczenia farmakologicznego otyłości wielu krajach na świecie²¹.

5. Zastosowanie Semaglutynu w leczeniu otyłości

W 2010 roku w USA podjęto próby leczenia otyłości przy pomocy semaglutynu, przeprowadzono badanie na 152 pacjentach (wiek 46 ± 12 lat, kobiety:mężczyźni 82:18, waga 108.6 ± 23.0 kg, BMI 39.6 ± 7.0), wśród badanych znalazły się osoby otyłe z normalną lub nieprawidłową tolerancją glukozy, lub nieprawidłową glikemią na czczo, z badania wyłączono osoby z cukrzycą. Pacjenci zostali podzieleni na grupę badaną ($n = 73$) oraz placebo ($n=79$), leki były im podawane przez okres 24 tygodni, ponadto podjęto próbę behawioralnego leczenia otyłości. Po zakończeniu eksperymentu u pacjentów przyjmujących semaglutyn odnotowano spadek masy ciała $5,1 \pm 0,5$ kg (placebo $1,6 \pm 0,5$ przy $P < 0.001$). Ponadto nieprawidłowa tolerancja glukozy oraz glikemia na czczo uległa normalizacji odpowiednio u 77% pacjentów leczonych semaglutynem oraz 56% badanych w grupie placebo²². Jest to jedno z pierwszych badań podejmujących zastosowanie tego leku u pacjentów otyłych nie cierpiących na cukrzycę typu 2, a uzyskane wyniki tylko potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia o szansie dla stosowania tego leku przy terapii otyłości również u osób niechorujących na cukrzycę.

Obecnie Semaglutyn uzyskał rejestrację FDA, a także został autoryzowany do użytku na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (EMA) w zakresie leczenia otyłości^{4,23}. Przyczyniły się do tego wyniki badań klinicznych Semaglutide Treatment Effect in People with obesity (STEP), które odegrały kluczową rolę w ocenie efektu działania semaglutynu w tym zastosowaniu²⁴. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę i rezultaty kolejnych etapów badań STEP.

Badania STEP, to badania kliniczne 3 fazy nad semaglutydem, które trwały przez 68 tygodni. Zakwalifikowane osoby do badania podzielono na grupę kontrolną i placebo w stosunku 2:1. Grupie kontrolnej podawano raz w tygodniu semaglutyd w dawce 2,4 mg podskórnie, a dodatkowo u każdego stosowano leczenie niefarmakologiczne w postaci modyfikacji stylu życia. Kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów otyłych (BMI ≥ 30) lub z BMI ≥ 27 i ≥ 1 chorobą współistniejącą bez cukrzycy. Wyjątkiem było badanie STEP-2, w którym badano wpływ semaglutylu u pacjentów ze współistnieniem cukrzycy typu 2.

STEP-1. Do badania zakwalifikowano 1961 dorosłych osób. W grupie kontrolnej uzyskano spadek masy ciała w stosunku do masy wyjściowej o średnio 14,9%, w porównaniu do grupy placebo, w której spadek ten wyniósł średnio 2,4%, co daje szacowaną różnicę między placebo a przyjmującymi semaglutyd na poziomie 12,4 punktów procentowych (CI 95%)²⁵.

STEP-2 W badaniu wzięli udział dorośli z BMI ≥ 27 i cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną co najmniej 180 dni przed rozpoczęciem badania oraz HbA1c w zakresie 7-10%. Spośród 1595 pacjentów, 1210 zostało przydzielonych do grup z podawaniem 2,4 mg semaglutylu, 1,0 mg semaglutylu i placebo w stosunku 1:1:1. Średni spadek masy ciała w grupie, w której podawano 2,4 mg semaglutylu wyniósł 9,6%, dla semaglutylu w dawce 1 mg 7%, a dla placebo 3,4%. Średnia różnica między grupą kontrolną 2,4 mg a placebo wyniosła 6,2 punktów procentowych (95% CI -7,3 do -5,2)²⁶.

STEP-3 Badanie ukończyło 567 osób spośród 611 uczestników. Po 68 tygodniach średnia różnica w masie ciała w grupie z semaglutydem 2,4 mg wyniosła -16%, dla porównania w grupie placebo było to -5,7%²⁷.

STEP-4 W badaniu tym, przez 20 tygodni podawano uczestnikom semaglutyd, początkowo przez 16 tygodni stopniowo zwiększając dawkę do 2,4 mg, następnie przez 4 tygodnie dawka ta była podtrzymywana. Następnie uczestników tych podzielono w stosunku 2:1 do grupy nadal otrzymującej semaglutyd i do grupy, w której zamieniono semaglutyd na placebo. Badano zmianę wagi od 20 do 68 tygodnia badania. Tutaj w grupie placebo zaobserwowano wzrost średniej masy ciała o 6,9%, podczas gdy w grupie badanej spadek masy ciała między 20. a 68. tygodniem zmienił się o -7,9%²⁸.

6. Dyskusja

Otyłość to choroba, która nieleczona prowadzi do powstania wielu niebezpiecznych powikłań, takich jak na przykład miażdżyca, nadciśnienie

tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, nowotwory i wiele innych. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są jednymi z licznych metabolicznych powikłań towarzyszących otyłości. Pośród nich wyróżniamy cukrzycę typu 2 oraz stany przedcukrzycowe w postaci nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy. Kluczową rolę w ich rozwoju ma zwłaszcza otyłość trzewna²⁹. W zgromadzonej tkance tłuszczowej o dużej objętości dochodzi do miejscowego jej niedotlenienia. Hipoksja prowadzi do wzrostu lipolizy i zmniejszenia adipogenezy, a także do wzrostu aktywności prozapalnej w obrębie tkanki. W niedotlenionych adipocytach aktywowane są prozapalne czynniki transkrypcyjne jak NF- κ B czy HIF-1 α skutkując zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych. Efektem czego zaburza się równowaga pomiędzy aktywnością pro- i przeciwzapalną cytokin w obrębie tkanki tłuszczowej białej. Dochodzi do wzrostu aktywności TNF α , IL-1, IL-6, IL-18, PAI-1, leptyny, a spada aktywność przeciwzapalnej adiponektyny, MPK1 czy IL-10. Wobec tego w wyniku chemotaksji komórki immunologiczne takie jak monocyty czy limfocyty infiltrują tkankę tłuszczową. Monocyty następnie przekształcają się w makrofagi, zwłaszcza makrofagi M1, na niekorzyść przeciwzapalnych makrofagów M2^{30,31}. Powyższe procesy prowadzą do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego w obrębie wisceralnej tkanki tłuszczowej, co postuluje się jako główną przyczynę rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu 2 u osób otyłych³².

Początkowo wskutek opisanych zaburzeń rozwija się insulinooporność w obrębie tkanki tłuszczowej i wątroby. Zaburzenie działania insuliny w adipocytach i hepatocytach wywołane zapaleniem związane jest z działaniem między innymi TNF α , który hamuje działanie substratu dla receptora insulinowego IRS-1, a także inhibuje jądrowy receptor PPAR γ regulujący komórkową gospodarkę lipidową^{33,34}. Do rozwoju insulinooporności przyczynia się także tak zwana lipotoksyczność. Stan ten powstaje w wyniku zwiększonego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) powstałych w wyniku zwiększonej lipolizy tkanki tłuszczowej, co w konsekwencji upośledza działanie IRS-1. Ponadto zwiększone stężenie WKT w osoczu jest odpowiedzialne za powstanie insulinooporności w mięśniach szkieletowych³⁵. Zaburzenia insulinooporności w obrębie tkanki tłuszczowej i wątroby początkowo manifestują się klinicznie w postaci nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG). W sytuacji, gdy insulinoopornością objęte są również tkanki obwodowe, w tym głównie mięśnie szkieletowe, obserwujemy nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT)³⁶. Te dwa stany IGT i IFG z czasem w wyniku działania powyższych mechanizmów przeobrażają się w pełnoobjawową cukrzycę typu 2.

W związku z bliskim powiązaniem tych 2 jednostek chorobowych działanie leków uderzających we wspólne punkty patogenezy okazują się być równie skuteczne w terapii obu chorób. Semaglutyd dzięki takim właściwościom oprócz możliwości zastosowania go zarówno w terapii otyłości jak i cukrzycy typu drugiego, przyczynia się do leczenia drugiej choroby jeżeli jest ona chorobą towarzyszącą, lub oddala ryzyko jej wystąpienia w przyszłości²².

Semaglutyd jako agonista GLP-1 oddziałuje na receptory w trzustce (komórki β i δ), śródbłonku naczyniowym, sercu, nerkach, płucach, mózgu i przewodzie pokarmowym, w związku z czym posiada bardzo szerokie spektrum oddziaływania na organizm³⁷. Główne oddziaływanie analogów GLP-1 polega na zwiększeniu wydzielania insuliny i hamowaniu wydzielania glukagonu (jego wydzielanie zwiększa u osób z cukrzycą typu 2), opóźnienie opróżniania żołądka, przez co węglowodany z posiłku wchłaniają się wolniej, ponadto oddziałuje na podwzgórze zmniejszając łaknienie³⁸. W efekcie leki z tej grupy oprócz poprawy glikemii mają korzystny wpływ na proces odchudzania, w związku z hamowaniem podaży energii oraz jej stabilizacją³⁸.

Dodatkowo oprócz wpływu na masę ciała i glikemię, analogi GLP-1 takie jak semaglutyd mają działanie kardioprotekcyjne poprzez modyfikację metabolizmu kardiomiocytów, oraz hamowanie w nich procesu apoptozy. Dzięki czemu przy stosowaniu ich podczas zawałów zmniejsza ich rozmiar, a także zapobiega gromadzeniu się mleczanów i pirogronianu w kardiomiocytach³⁹. Działanie takie jest wyjątkowo korzystne z uwagi na wysokie ryzyko kardiologiczne u osób otyłych, co daje dodatkowy pozytywny efekt w terapii. Ponadto semaglutyd jest lekiem bardzo bezpiecznym, jego działania niepożądane takie jak dyspepsja, nudności, wymioty, refluks, zmniejszenie apetytu, biegunki, bóle i zawroty głowy, łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępują wraz z czasem terapii. Ponadto istnieje tylko niewielkie ryzyko wystąpienia łagodnej hipoglikemii przy stosowaniu innych hipoglikemizujących chemioterapeutyków, co nie jest istotnie u pacjentów z otyłością bez cukrzycy typu 2⁴⁰.

7. Podsumowanie

Reasumując, semaglutyd jest bezpiecznym lekiem stosowanym w terapii cukrzycy typu 2 od wielu lat. Jego wpływ na metabolizm węglowodanów oraz procesy łaknienia pozwala również na zastosowanie jego w terapii otyłości. Dzięki czemu z wprowadzeniem go do zastosowania w terapii otyłości budzi on wielkie nadzieje na zahamowanie obecnych niekorzystnych trendów, oraz skuteczniejszą walkę z epidemią otyłości. Ponadto pozostałe efekty stosowania

analogów GLP-1 jak działanie hipoglikemizujące, oraz kardioprotekcyjne może znacznie przyczynić się do ograniczenia występowania powikłań otyłości których leczenie jest znaczącym obciążeniem dla gospodarki. Ponadto szersze stosowanie tego leku z czasem powinien przyczynić się do obniżenia jego ceny rynkowej, a co za tym idzie zwiększenia dostępności dla pacjentów.

8. Referencje

1. Wykorzystanie minoksydylu jako substancji recepturowej. Aptekarz Polski. <https://www.aptekarzpolski.pl/receptura/wykorzystanie-minoksydylu-jako-substancji-recepturowej/>. Published 2022. Accessed March 4, 2022.
2. Accessdata.fda.gov. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020895s048lbl.pdf. Published 2022. Accessed March 4, 2022.
3. Araszekiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A et al. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology*. 2019;8(1):1-95. doi:10.5603/dk.2019.0001
4. Wegovy - European Medicines Agency. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy#authorisation-details-section>. Published 2022. Accessed March 4, 2022.
5. Szczeklik A. *Interna Szczeklika*. 10th ed. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2019:1475-1526.
6. Zimmet P, Magliano D, Herman W, Shaw J. Diabetes: a 21st century challenge. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(1):56-64. doi:10.1016/s2213-8587(13)70112-8
7. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50. doi:10.1016/j.diabres.2017.03.024
8. Kahn S, Haffner S, Heise M et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(23):2427-2443. doi:10.1056/

- nejmoa066224
9. Holman R, Thorne K, Farmer A et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(17):1716-1730. doi:10.1056/nejmoa075392
 10. Holman R, Farmer A, Davies M et al. Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(18):1736-1747. doi:10.1056/nejmoa0905479
 11. Marso S, Bain S, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.
 12. Bipold.aotm.gov.pl. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/298/REK/Rekomendacja_nr%2014_2021_Ozempic.pdf. Published 2022. Accessed February 4, 2022.
 13. Semaglutyd - Medycyna Praktyczna. Mp.pl. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=5893>. Published 2022. Accessed March 4, 2022.
 14. Płackiewicz-Jankowska E, Czupryniak L, Gajos G et al. Management of obesity in the times of climate change and COVID-19: an interdisciplinary expert consensus report. *Pol Arch Intern Med*. 2022. doi:10.20452/pamw.16216
 15. Szczeklik A. *Interna Szczeklika*. 10th ed. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2019: 2680-2684
 16. Chooi Y, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005
 17. Huang Y, Lu Y, Huang Y et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378. doi:10.1016/j.metabol.2020.154378
 18. Stephens M. Obesity Management in Primary Care. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016;43(1):i. doi:10.1016/s0095-4543(16)00004-x
 19. Van der Ploeg H, Bull F. Invest in physical activity to protect and promote health: the 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2020;17(1). doi:10.1186/

s12966-020-01051-1

20. Vetter M, Faulconbridge L, Webb V, Wadden T. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(10):578-588. doi:10.1038/nrendo.2010.121
21. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella C, Mannucci E. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight: A Meta-Analysis. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:1-8. doi:10.1155/2012/672658
22. Rosenstock J, Klaff L, Schwartz S et al. Effects of Exenatide and Lifestyle Modification on Body Weight and Glucose Tolerance in Obese Subjects With and Without Pre-Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1173-1175. doi:10.2337/dc09-1203
23. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>. Published 2022. Accessed April 4, 2022.
24. Chao A, Tronieri J, Amaro A, Wadden T. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med*. 2021. doi:10.1016/j.tcm.2021.12.008
25. Wilding J, Batterham R, Calanna S et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/nejmoa2032183
26. Davies M, Færch L, Jeppesen O et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10278):971-984. doi:10.1016/s0140-6736(21)00213-0
27. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M et al. Weight Loss Maintenance With Once-Weekly Semaglutide 2.4 MG in Adults With Overweight or Obesity Reaching Maintenance Dose (STEP 4). *J Endocr Soc*. 2021;5(Supplement_1):A63-A64. doi:10.1210/jendso/bvab048.129
28. Wadden T, Bailey T, Billings L et al. Effect of Subcutaneous

- Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA*. 2021;325(14):1403. doi:10.1001/jama.2021.1831
29. Türkoglu Ç, Duman B, Günay D, Çagatay P, Özcan R, Büyükdeirim A. Effect of Abdominal Obesity on Insulin Resistance and the Components of the Metabolic Syndrome: Evidence Supporting Obesity as the Central Feature. *Obes Surg*. 2003;13(5):699-705. doi:10.1381/096089203322509255
30. Ye J, McGuinness O. Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2013;304(5):E466-E477. doi:10.1152/ajpendo.00266.2012
31. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14-24. doi:10.1007/s11684-013-0262-6
32. Doyle S, Donohoe C, Lysaght J, Reynolds J. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2011;71(1):181-189. doi:10.1017/s002966511100320x
33. Ye J, Gimble J. Regulation of stem cell differentiation in adipose tissue by chronic inflammation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2011;38(12):872-878. doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05596.x
34. Ye J. Regulation of PPAR γ function by TNF- α . *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;374(3):405-408. doi:10.1016/j.bbrc.2008.07.068
35. Roden M, Price T, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(12):2859-2865. doi:10.1172/jci118742
36. Tönjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, Stumvoll M, Blüher M. Adipokine Pattern in Subjects with Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Comparison to Normal Glucose Tolerance and Diabetes. *PLoS One*. 2010;5(11):e13911. doi:10.1371/journal.pone.0013911
37. Mayo K, Miller L, Bataille D et al. International Union of Pharmacology. XXXV. The Glucagon Receptor Family. *Pharmacol Rev*.

- 2003;55(1):167-194. doi:10.1124/pr.55.1.6
38. Rutkowska K, Cypryk K. Zastosowanie dapagliflozyny w terapii cukrzycy typu 1 u 36-letniej kobiety - opis przypadku. *Clinical Diabetology*. 2021. doi:10.5603/dk.a2021.0013
 39. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S et al. Direct Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Myocardial Contractility and Glucose Uptake in Normal and Postischemic Isolated Rat Hearts. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;317(3):1106-1113. doi:10.1124/jpet.106.100982
 40. Campbell R. Distinguishing among incretin-based therapies. Safety, tolerability, and nonglycemic effects of incretin-based therapies. 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824236/>. Accessed May 4, 2022.

W JAKI SPOSÓB APLIKACJE MOBILNE MOGĄ POMÓC W PREWENCJI, LECZENIU I KONTROLOWANIU CUKRZYCY?

Paula Nowocień, Dominik Nowocień, Angelika Kordylewska-Kubus, Iga Paszkiewicz

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religii przy Biofizyki WNMZ, Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Szacuje się, że na świecie liczba chorych na cukrzycę przekracza 425 mln. W 2018 roku w Polsce odnotowano około 2,9 mln dorosłych z tym problemem zdrowotnym. Ten fakt powoduje wzrost zainteresowania technologiami i aplikacjami, które pozwalają osobom z cukrzycą na lepsze funkcjonowanie i kontrolę choroby. Społeczność diabetologiczna przyjmuje różne technologie, takie jak podłączone glukometry, systemy ciągłego monitorowania glukozy, ciągły podskórny wlew insuliny, systemy zamkniętej pętli, cyfryzacja danych zdrowotnych i aplikacje związane z cukrzycą służące do zapobiegania i leczenia choroby. Jednak wciąż istnieją różne przeszkody w rozwoju technologii, a także obawy związane z prywatnością danych oraz umożliwieniem dostępu do tego typu urządzeń dla szerokiej grupy pacjentów. Zdecydowana większość osób z cukrzycą bardzo pozytywnie ocenia wdrażanie nowych technologii i oczekuje, że poprawią one i uproszą terapię cukrzycy oraz zmniejszą obciążenia z nią związane. Niniejszy artykuł zawiera przegląd cyfrowych technologii diabetologicznych istniejących obecnie na rynku oraz ukazuje korzyści dla pacjentów jakie może przynieść ich stosowanie.

Słowa kluczowe: cukrzyca, m-zdrowie, nowe technologie

Abstract: It is estimated that the number of diabetics exceeds 425 million - in 2018 there were 2.9 million adult patients in Poland, i.e. every eleventh adult. The digitization of healthcare and its use has recently seen rapid growth worldwide. The rapidly growing diabetic population is putting enormous pressure on healthcare infrastructure. The diabetes community adopts various technologies such as connected blood glucose meters, continuous glucose monitoring systems, continuous subcutaneous insulin infusion, closed-loop systems, digitization of health data, and diabetes-related applications for disease prevention and treatment. However, there are still various obstacles to technology advancement, as well as concerns about data privacy and making such devices accessible to a wide range of patients. The vast majority of people with diabetes are very positive about new technologies in diabetes and expect that they will improve and simplify the treatment of diabetes and reduce the burden associated with it. This article provides an overview of digital diabetes technologies currently on the market and the benefits for patients that their use can bring.

Keywords: diabetes mellitus, mHealth, new technologies

1. Wstęp

Cukrzyca (Diabetes Mellitus, DM), powszechnie uważana za chorobę cywilizacyjną jest zaburzeniem metabolicznym. Charakteryzuje ją zaburzona przemiana węglowodanów, białek i tłuszczów, a także przewlekła hiperglikemia, która wynika z upośledzenia wydzielania insuliny, insulinooporności lub współistnienia tych mechanizmów. W 2018 roku szacowana liczba chorych dotkniętych DM wynosiła 425 miliona osób, co stanowiło około 10% światowej populacji dorosłych¹. Wówczas była to dziewiąta najczęstsza przyczyna zgonów, a aż około 1,5 miliona z nich było spowodowanych bezpośrednio cukrzycą. Statystycznie każdego roku liczba chorych wzrasta o 300 tys. W 2018 roku w Polsce zdiagnozowanych na cukrzycę było 2,9 mln dorosłych, z czego 1,3 mln mężczyzn i 1,6 mln kobiet.

W 2040 r. liczba chorych może osiągnąć 600 milionów, z czego jedna trzecia będzie miała retinopatię cukrzycową (Diabetic Retinopathy - DR). Ilość osób dotkniętych tym schorzeniem jest większa w krajach o niskich i średnich dochodach, niż w państwach o wysokich dochodach². Istnieją dwa główne typy cukrzycy - typ 1 oraz typ 2. Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującą postacią, stanowiąc około 90% przypadków choroby. W typie 1, w trzustce nie jest wydzielana wystarczająca ilość insuliny. Typ 2 wynika ze zmniejszonej wrażliwości organizmu na insulinę. Cukrzyca typu 2 występuje częściej, ale jej objawy są mniej wyraźne, niż cukrzycy typu 1. Zaburzenia metabolizmu węglowodanów to także nieprawidłowa tolerancja glukozy oraz nieprawidłowa glikemia na czczo (tzw. stan przedcukrzycowy). Każdy z tych stanów charakteryzuje hiperglikemia, która wpływa destrukcyjnie na ściany naczyń krwionośnych, prowadząc do mikroangiopatii. Mikroangiopatia cukrzycowa obejmuje retinopatię, nefropatię oraz neuropatię. Te powikłania często prowadzą do utraty wzroku, czy przewlekłej niewydolności nerek, a także zwiększają ryzyko wystąpienia udaru mózgu³. Wymienione wcześniej powikłania dotyczą wielu narządów i stanowią ogromne wyzwanie dla ochrony zdrowia, które ze względu na wzrastającą częstość występowania choroby prowadzi do zwiększenia kosztów leczenia. Szybka diagnostyka i utrzymanie odpowiednich poziomów glikemii we krwi oraz zapobieganie zbyt dużym jej spadkom może zapobiec wzrostowi liczby powikłań a także przyczynić się do utrzymania wysokiej jakości życia mimo długiego czasu trwania choroby⁴.

Nowoczesne technologie wpływają na bardzo wiele dziedzin życia współczesnego człowieka. Często wspomagają wykonywanie prostych codziennych zadań, co sprawia, że chętnie są wykorzystywane i testowane w medycynie,

w celu ułatwienia pacjentom radzenia sobie z chorobami takimi jak np. cukrzyca. Dowiedziono, że odpowiednie leczenie DM wymaga nie tylko dużych nakładów finansowych oraz wysiłku i systematyczności działań ze strony pacjenta oraz zespołu pracowników ochrony zdrowia⁵. W tym celu konieczne są częste wizyty w ramach podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej, a także czasochłonne prowadzenie dokumentacji przez pacjenta i lekarza⁶. Nowe technologie mobilnego zdrowia (mHealth) poprawiły sposób zarządzania cukrzycą i świadczenia opieki.

Celem powyższej pracy jest ukazanie technologii, które mogą być pomocne zarówno w zapobieganiu jak i kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz 2.

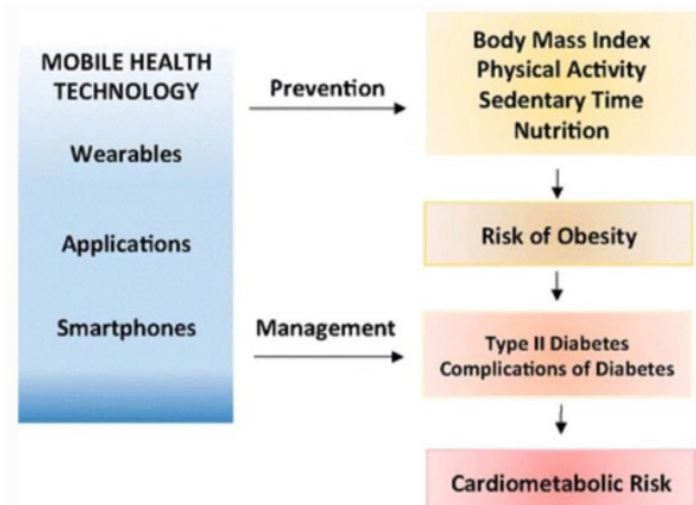
2. Czym jest e-zdrowie - dobry sposób na zachowania prozdrowotne?

E-zdrowie to gałąź medycyny łącząca nowe technologie informacyjne oraz komunikację. Mimo dużego zainteresowania oraz szybkiego rozwoju nie ma jednej konkretnej definicji. Na potrzeby badań m-zdrowie definiuje się jako praktykę medyczną lub usługi wspierane przez technologie i urządzenia mobilne, w tym telefony komórkowe, urządzenia do noszenia i czujniki, a także aplikacje mobilne działające na smartfonach¹⁰. Stanowi ono narzędzie wspierające pracę personelu medycznego, przy jednoczesnym pozytywnym wpływie na pacjenta. Mobilne aplikacje zdrowotne mogą być używane do wykonywania zadań w obszarach takich jak zarządzanie zdrowiem, zmiana zachowania, zbieranie danych dotyczących zdrowia, zarządzanie chorobami, a także jako elektroniczny portal dla pacjentów i przypominanie o lekach.

Wszystkie aplikacje mHealth można podzielić na jedną z dwóch kategorii w zależności od typu docelowych użytkowników: pacjentów lub świadczeniodawców opieki zdrowotnej. Typ użytkownika nie zależy od zawodu użytkownika, ale raczej od celu korzystania z aplikacji. W tym przypadku pacjenci to osoby korzystające z aplikacji mHealth w celu utrzymania, poprawy lub zarządzania własnym zdrowiem, podczas gdy świadczeniodawcy opieki zdrowotnej to osoby, które korzystają z aplikacji mHealth w celu świadczenia usług opieki zdrowotnej, takich jak przepisywanie leków, zlecenie badań laboratoryjnych, konsultacje i edukacja pacjentów²⁴.

Wraz ze wzrostem zdolności i możliwości technologii m-zdrowia, rosną też sposoby ich integracji z opieką diabetologiczną. Wraz z pojawieniem się i rozpowszechnieniem smartfonów, urządzeń przenośnych i aplikacji

mobilnych, możliwości śledzenia danych zdrowotnych w czasie rzeczywistym oraz wsparcia motywacyjnego rozszerzają się i poprawiają sposoby leczenia cukrzycy, zarówno ambulatoryjnie jak i w warunkach szpitalnych⁷.



Ryc.1 Rola e-zdrowia w profilaktyce i kontrolowaniu cukrzycy

Technologie e-zdrowia wykorzystywane są zarówno w profilaktyce, jak i kontrolowaniu cukrzycy (ryc.1). Są one ukierunkowane na modyfikowalne zachowania zdrowotne, aby w efekcie końcowym zmniejszyć ryzyko kardiometaboliczne.

Pojawienie się różnych aplikacji m-zdrowia pozwoliło na kontrolowanie i ocenę czynników wpływających na styl życia takich jak: aktywność fizyczna, siedzący tryb życia, sen, spożycie kalorii, monitorowanie diety, wszystko to pozwala na zmniejszenie częstości występowania cukrzycy oraz ryzyka kardiometabolicznego. Dwie najbardziej znane technologie mHealth stosowane do tej pory w profilaktyce cukrzycy typu 2 obejmują urządzenia do śledzenia aktywności ruchowej i kontroli spożycia kalorii. Urządzenia do noszenia na ciele są jednym z najbardziej rozpowszechnionych urządzeń wykorzystywanych w m-zdrowiu ukierunkowanych na czynniki ryzyka cukrzycy. Są one szeroko używane ze względu na dostępność, opłacalność oraz zdolność do włączania skutecznych, opartych na dowodach technik zmiany zachowania⁹. Urządzenia te zapewniają pomiary aktywności fizycznej w czasie rzeczywistym oraz codzienne/tygodniowe informacje zwrotne za pośrednictwem wyświetlacza monitora, towarzyszącej aplikacji, wiadomości mailowych lub wiadomości tekstowej.

3. Skuteczność m-zdrowia w badaniach i metaanalizach

Wykorzystanie technologii mobilnych i bezprzewodowych w celu poprawy procesów i wyników opieki zdrowotnej jest obiecujące dla promocji zdrowia wśród pacjentów z chorobami przewlekłymi, takimi jak otyłość i cukrzyca.

Na potrzeby analizy skuteczności podzielono interwencje m-zdrowia na 3 typy: 1) wiadomości tekstowe z telefonu komórkowego, które wykorzystują wiadomości tekstowe jako podstawowy sposób komunikacji między pacjentami a świadczeniodawcami opieki zdrowotnej; 2) aplikacja, która wykorzystuje smartfony do edukacji pacjentów lub pomocy pacjentom w samodzielnym radzeniu sobie z chorobą; 3) urządzenia do noszenia na ciele lub przenośne urządzenia monitorujące, które umożliwiają zbieranie danych pacjenta przez połączenie bezprzewodowe i mogą monitorować stan fizjologiczny pacjenta.

Badanie to wykazało, że wiadomości tekstowe i aplikacje były w dużej mierze wykorzystywane do ułatwiania zmian zachowań u pacjentów z otyłością lub cukrzycą poprzez dostarczanie pacjentom wiedzy i wskazówek dotyczących kontroli wagi lub poziomu cukru we krwi, przypomnianie o niektórych czynnościach w celu ich kontrolowania, zapewnianie wsparcia społecznego i gromadzenie danych pacjentów takich jak masa ciała i aktywność fizyczna²⁵. Wiadomości tekstowe były używane głównie do dostarczania wiedzy i wskazówek na temat diety oraz leków, podczas gdy aplikacje odgrywały wszechstronną rolę w kontroli chorób, na przykład dostarczając informacji zwrotnych, aby pomóc w pozytywnych zmianach zachowań i służąc jako platformy gromadzenia danych. Monitorowanie stanu zdrowia pacjenta obejmowało: 1) informacje związane z kontrolą wagi i cukrzycy; 2) przypomnienia o diecie, lub lekach; 3) informacje zwrotne na temat spożycia żywności, antropometrii lub wyników badań laboratoryjnych; 4) uwagi wspierające, aby zachęcić i zmotywować pacjentów do dalszych pozytywnych zmian w zachowaniu²⁶.

W rezultatach ich regularnego użytkowania można zauważyć u pacjentów utratę masy ciała (średnia utrata w zakresie od -1,97 kg w 16 tygodniu do -7,1 kg w 5 tygodniu) lub utrzymanie i zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (średni spadek hemoglobiny glikowanej w zakresie od -0,4% w ciągu 10 miesięcy do -1,9% w ciągu 12 miesięcy). Wyniki obejmowały także zmiany w zachowaniach prozdrowotnych i postrzeganie przez pacjentów własnej skuteczności podejmowanych zadań. Większość badań donosi, że interwencje m-zdrowia są skuteczne i obiecujące, większość to badania pilotażowe lub mają ograniczenia w swoich projektach badawczych. Istnieje zasadnicze zapotrzebowanie na przyszłe badania, które wykorzystują większe próby badawcze,

dłuższą interwencję (≥ 6 miesięcy) i okresy obserwacji (≥ 6 miesięcy) oraz integracyjne i spersonalizowane innowacyjne technologie mobilne, aby zapewnić kompleksowe i trwałe wsparcie dla pacjentów i służby zdrowia¹⁰.

Aplikacje mHealth specyficzne dla DM poprawiły kontrolę glikemii poprzez znaczne obniżenie wartości HbA1c u pacjentów z DM typu 1 oraz 2. Jednak dalsze badania pod kątem skuteczności klinicznej muszą być przeprowadzone bardziej szczegółowo¹¹.

4. Wyzwania dla badań nad cukrzycą

Rozwój metod data science i sztucznej inteligencji dostosowanych do danych dotyczących zdrowia (rozwój metod uczenia nowych algorytmów bez naruszania prywatności danych, możliwość przenoszenia algorytmów w różnych ustawieniach) doprowadził do rozwoju ekosystemów cyfrowych narzędzi i czujników do zdalnego monitorowania pacjentów. Nowe rozwiązania należy współtworzyć z pacjentami, aby były one dostosowane do preferencji i cech pacjentów oraz poddane rygorystycznej ocenie skuteczności i wydajności tych technologii cyfrowych¹⁹.

Chociaż rozwiązania cyfrowe mają ogromny potencjał modyfikacji ekosystemu cukrzycy, nadal istnieje wiele barier i wyzwań. Kolejny etap tworzenia wiedzy na temat cukrzycy zostanie osiągnięty, gdy lekarze będą mogli scharakteryzować pacjentów poprzez połączenie ich danych klinicznych i epidemiologicznych z ich genomem, co pozwoli na identyfikację innowacyjnych cyfrowych biomarkerów korelujących z ustalonymi klinicznymi wynikami. Jak dotąd nie ma standardowych protokołów wymiany danych i interoperacyjności, które to umożliwiają. Ograniczenie ryzyka naruszenia prywatności danych lub technologicznego hackingu oraz zbudowanie zaufania użytkowników do nowych technologii to również kluczowe kwestie w zapewnieniu ich długoterminowego użytkowania i bezpieczeństwa. Dostępność nowej technologii nie jest równoznaczna z przyjęciem przez środowiska diabetologiczne. Zapewnienie odpowiedniego świadczenia opartej na dowodach i świadomej edukacji jest obecnie kluczowe, podobnie jak wspólne projektowanie usług z pacjentami w celu maksymalizacji ich użyteczności. Podobnie rośnie zapotrzebowanie na wsparcie techniczne i psychologiczne pacjentów, które nadal wymaga rozwiązania z wykorzystaniem zarówno konwencjonalnych, jak i nowych technologii²⁰.

Wykorzystanie narzędzi cyfrowych w cukrzycy powinno służyć zmniejszeniu nierówności społecznych, przy jednoczesnej dbałości o to, aby nie

zwiększać już istniejących barier cyfrowych dla opieki zdrowotnej i innowacji w leczeniu przez populacje w niekorzystnej sytuacji społecznej²¹. Istnieje ryzyko, że nieodpowiednie uwzględnienie dostępu lub wiedzy fachowej potrzebnej do innowacji cyfrowych może nieumyślnie pogłębić lukę w nierównościach społeczno-ekonomicznych i związanych z wiekiem w opiece zdrowotnej²². Narzędzia takie jak media społecznościowe, społeczności internetowe i aplikacje na smartfony zapewniłyby nowe możliwości dotarcia do tzw. populacji trudno dostępnych²³.

5. Podsumowanie

Zapewnienie dobrej opieki zdrowotnej i zapobieganie związanym z nią komplikacjom zdrowotnym ma kluczowe znaczenie dla pacjentów z cukrzycą i otyłością, ich rodzin i całego społeczeństwa. Bez skutecznej profilaktyki i leczenia ucierpią pacjenci i ich rodziny a społeczeństwo poniesie ogromne koszty finansowe. Istnieje jednak wiele wyzwań związanych z zapewnieniem dobrej opieki zdrowotnej pacjentom diabetologicznym oraz pomaganiem im w kontrolowaniu wagi i stężenia glukozy we krwi. Leczenie otyłości i cukrzycy jest kosztowne a także wymaga długotrwałych wysiłków ze strony pacjentów personelu medycznego.

Opracowanie tańszych, skuteczniejszych metod leczenia i samodzielnego kontrolowania otyłości i cukrzycy jest bardzo potrzebne, aby obniżyć koszty opieki zdrowotnej z nimi związane.

Rozwój technologii mobilnych oraz urządzeń przenośnych daje nadzieję na rozwój taniej, skutecznej opieki i promocji zdrowia dla pacjentów z chorobami przewlekłymi. Może stanowić to skuteczne narzędzie dla pacjentów, ułatwiając im interakcje z pracownikami ochrony zdrowia, innymi pacjentami i członkami rodziny.

Referencje

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P i in. (2019) Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice* 157: 107843

2. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402-2410. doi:10.1001/jama.2016.17216
3. Resnick HE, Howard BV (2002) Diabetes and cardiovascular disease. *Annual review of medicine* 53: 245–267
4. Diabetes. *Who.int*. Accessed July 13, 2021. <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
5. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, et al. Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA*. 2002;288(19):2469–75.
6. Zgibor JC, Songer TJ. External barriers to diabetes care: addressing personal and health systems issues. *Diabetes Spectr*. 2001;14(1):23–8.
7. Ramadas A, Quek KF, Chan C, et al. Web-based interventions for the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review of recent evidence. *Int J Med Inform*. 2011;80(6):389–405.
8. Lyons EJ, Lewis ZH, Mayrsohn BG, et al. Behavior change techniques implemented in electronic lifestyle activity monitors: a systematic content analysis. *J Med Int Res*. 2014;16(8):e19
9. Kay M, Santos J, Takane M.. mHealth: new horizons for health through mobile technologies. *WHO2011*; 3:66–71
10. Wang Y, Xue H, Huang Y, Huang L, Zhang D. A Systematic Review of Application and Effectiveness of mHealth Interventions for Obesity and Diabetes Treatment and Self-Management. *Adv Nutr*. 2017 May 15;8(3):449-462. doi: 10.3945/an.116.014100. PMID: 28507010; PMCID: PMC5421120.
11. Eberle C, Löhnert M, Stichling S Effectiveness of Disease-Specific mHealth Apps in Patients With Diabetes Mellitus: Scoping Review
12. JR Petrie, AL Peters, RM Bergenstal, RW Holl, GA Fleming, L Heinemann Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations : a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group *Diabetologia* (2017),

13. RW Beck, TD Riddlesworth, K Ruedy, A Ahmann, S Haller, D Kruger, et al. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial *Ann Intern Med*, 167 (2017), pp. 365-374
14. L Leelarathna, EG Wilmot Flash forward: a review of flash glucose monitoring *Diabet Med*, 35 (2018), pp. 472-482
15. DS Feig, LE Donovan, R Corcoy, ME Murphy, SA Amiel, KF Hunt, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial *Lancet*, 390 (2017), pp. 2347-2359, 10.1016/S0140-6736(17)32400-5
16. MA Quemerais, M Doron, F Dutrech, V Melki, S Franc, M Antonakios, et al. Preliminary evaluation of a new semi-closed-loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes *J Diabetes Sci Technol*, 8 (2014), pp. 1177-1184
17. A Wood, D O'Neal, J Furler, EI Ekinci Continuous glucose monitoring: a review of the evidence, opportunities for future use and ongoing challenges *Intern Med J* (2018), 10.1111/imj.13770
18. WM Valencia, H Florez How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control *BMJ*, 356 (2017), p. i6505
19. M Benchoufi, R Porcher, P Ravaud Blockchain protocols in clinical trials: transparency and traceability of consent *F1000Res*, 6 (2017), p. 66
20. P Choudhary, SA Amiel Hypoglycaemia in type 1 diabetes: technological treatments, their limitations and the place of psychology *Diabetologia*, 61 (2018), pp. 761-769
21. CJ Huxley, H Atherton, JA Watkins, F Griffiths Digital communication between clinician and patient and the impact on marginalised groups: a realist review in general practice *Br J Gen Pract*, 65 (2015), pp. e813-e821
22. V Buch, G Varughese, M Maruthappu Artificial intelligence in diabetes care *Diabet Med*, 35 (2018), pp. 495-497, 10.1111/dme.13587

23. A Shaghghi, RS Bhopal, A Sheikh Approaches to recruiting “Hard-To-Reach” populations into re-search: a review of the literature *Health Promot Perspect*, 1 (2011), pp. 86-94
24. Zhou L, Bao J, Setiawan IMA, Saptono A, Parmanto B. The mHealth App Usability Questionnaire (MAUQ): Development and Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(4):e11500. Published 2019 Apr 11. doi:10.2196/11500
25. Turner-McGrievy G, Tate D. Tweets, Apps, and Pods: Results of the 6-month Mobile Pounds Off Digitally (Mobile POD) randomized weight-loss intervention among adults. *J Med Internet Res*. 2011;13(4):e120. Published 2011 Dec 20. doi:10.2196/jmir.1841
26. Burke LE, Styn MA, Sereika SM, et al. Using mHealth technology to enhance self-monitoring for weight loss: a randomized trial. *Am J Prev Med*. 2012;43(1):20-26. doi:10.1016/j.amepre.2012.03.016

PSYCHOLOGICZNE ASPEKTY OTYŁOŚCI I ICH PATOFIZJOLOGICZNE MECHANIZMY

Michał Ciołek^{1,2}, Maria Nowak^{1,3}, Karolina Kamińska²

1. Studenckie Koło Naukowe im. prof. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Rehabilitacji Psychiatrycznej przy Katedrze Psychiatrii Dorosłych, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
3. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pediatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: W dzisiejszych czasach mamy do czynienia z epidemią otyłości. według danych WHO to schorzenie dotyka prawie 60% dorosłych i prawie co trzecie dziecko (29% chłopców i 27% dziewczynek) w Europie. Etiologia choroby otylosociowej jest złożona i obejmuje czynniki systemowe, psychologiczne oraz kulturowo-społeczne. Wpływają one na rozwój złych postaw żywieniowych które sprzyjają występowaniu zaburzeń odżywiania a w konsekwencji innych zaburzeń psychicznych. Najnowsze badania pokazują również wzajemny wpływ nadmiernej masy ciała i zaburzeń psychicznych. Uwarunkowania tej zależności są wieloczynnikowe i obejmują zarówno behawioralne jak i metaboliczne mechanizmy. Zdaje się, że zaburzenia przekąźnictwa hormonalnego (np. osi podwzgórze-przysadka nadnercza) i neuronalnego, a także skład mikrobiomu odgrywają kluczową rolę w patomechanizmach otyłości, zaburzeń odżywiania i depresji. Zrozumienie etiologii tych chorób jest niezbędne do zastosowania prawidłowej terapii i działań prewencyjnych.

Słowa kluczowe: zaburzenia odżywiania, depresja, otyłość

Abstract: Nowadays, obesity is a global epidemic. According to WHO data, almost 2 billion people worldwide suffer from it. The etiology of obesity is complex and includes systemic, psychological, and cultural-social factors. They influence the development of bad eating habits, which favor the occurrence of eating disorders and, consequently, other mental disorders. Recent studies show the mutual influence of excess body weight and mental disorders. The determinants of this relationship are multifactorial and include both behavioral and metabolic mechanisms. It seems that disturbances in hormone secretion (e.g., hypothalamic-pituitary-adrenal axis) and neuronal transmission, as well as the composition of the microbiome

play a key role in the pathomechanisms of obesity, eating disorders, and depression. Understanding the etiology of these diseases is essential for proper therapy and preventive measures.

Keywords: eating disorders, depression, obesity

1. Wstęp

Otyłość jest złożoną, wieloczynnikową chorobą definiowaną przez nieprawidłowe i nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej. Nadwaga i otyłość dotyka prawie 60% dorosłych i prawie co trzecie dziecko (29% chłopców i 27% dziewczynek) w europejskim regionie WHO. Ostatnie szacunki sugerują, że nadwaga i otyłość stanowią czwarty, po nadciśnieniu, najczęstszy czynnik ryzyka chorób niezakaźnych w regionie, ryzyko dietetyczne i tytoń. Jest to również wiodący czynnik ryzyka niepełnosprawności, odpowiadający za 7% łącznej liczby lat utraconych przez niepełnosprawność (wskaźnik YLD ang. Years Lived with Disability). Najbardziej popularnym wskaźnikiem otyłości jest BMI (ang. Body Mass Index), w którym granicą otyłości jest wartość 30 kg/m². BMI nie jest jednak narzędziem idealnym, gdyż wartość powyżej 30 mogą osiągnąć np. kulturzyści, u których trudno mówić o otyłości. Dlatego pomocnym wskaźnikiem otyłości jest również WHR (ang. Waist to hip ratio) dla którego wartość graniczną, odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, stanowi wynik 0,85 i 0,9.¹ Innym pomocnym wskaźnikiem wykorzystywanym w diagnostyce otyłości jest procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie. W przypadku mężczyzn punktem odcięcia pozwalającym postawić diagnozę jest wartość 25%, natomiast u kobiet wynosi ona 33%.² Na rozwój tego schorzenia składa się wiele elementów. Przeszukując ludzki genom naukowcy znaleźli kilka czynników genetycznych predysponujących do wystąpienia otyłości,³ ponadto okazało się, że część z nich odpowiada również za skłonność do rozwoju depresji⁴ Nie bez związku z otyłością pozostają uwarunkowania psychologiczno-społeczne takie jak obraz samego siebie, stosunek i emocje związane z wyglądem czy kształtem własnego ciała,^{5,6} ale także choroby psychiczne, m.in. depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, zaburzenia odżywiania,⁷ dieta czy stres.⁸ Oczywiście najważniejszym i głównym powodem wzrostu masy ciała jest dodatni bilans kaloryczny powstały w wyniku spożywania dużej ilości wysokokalorycznych pokarmów, ograniczonej aktywności fizycznej lub obu tych czynników jednocześnie. Tego typu szkodliwe postawy mogą mieć uwarunkowania zarówno społeczne, kulturowe,

systemowe jak i indywidualne, na które składają się czynniki emocjonalne, behawioralne, osobowościowe i wyżej wspomniane chorobowe.⁹

2. Czynniki psychospołeczne związane z odżywianiem

Prawidłowa postawa wobec swojego ciała oraz odżywiania zaczyna kształtować się już w wieku niemowlęcym. Dzieci od pierwszych lat życia potrafią demonstrować odmowę jedzenia, jednak rodzice często przymuszają je do niego, podążając za stereotypem wiążącym spożywanie pokarmu ze zdrowiem. Nawyki wyniesione z domu rodzinnego to jeden z czynników systemowych wpływających na nasze postawy żywieniowe.⁹ Oczywiście prawidłowe żywienie niemowlęcia powinno się opierać na uwzględnianiu jego zmiennego zapotrzebowania na pokarm oraz konsekwencji w oswojaniu dziecka z nowym pożywieniem.¹⁰ Jednak często jest wręcz odwrotnie - u starszych dzieci kształtowanie się negatywnych stosunków do jedzenia może być spowodowane np. stosowaniem słodyczy jako systemu nagrody i kary, nieprawidłowym stylem życia rodzinnego (m.in. spożywanie deserów po każdym posiłku lub jedzenie podczas oglądania telewizji) oraz brak czytelných granic dotyczących żywienia¹⁰. Duże znaczenie mają też postawy członków rodziny wobec aktywności fizycznej lub zwiększania masy ciała. Dzieci uczą się przede wszystkim poprzez obserwację i mogą przysposabiać negatywne zachowania ze swojego otoczenia np. nadmierne lub niedostateczne kontrolowanie masy ciała, niechęć do aktywności fizycznej, nadmierne przywiązywanie wagi do kaloryczności posiłków lub wręcz przeciwnie - zupełny brak świadomości wartości odżywczych produktów spożywczych.⁹ Te obserwacje mogą przekładać się w późniejszym okresie na kształtowanie się cech osobowości, które składają się na psychologiczne czynniki otyłości.

Czynniki psychologiczne związane są z indywidualnymi cechami osobowościowymi. Kluczową cechą jest obniżenie świadomości własnego ciała, a nawet jej brak tzn. nieumiejętność interpretowania bodźców pochodzących z ciała oraz nieadekwatne postrzeganie jego rozmiarów i kształtów. Również inne cechy osobowości wykazują istotny wpływ na rozwój nieprawidłowych postaw żywieniowych, między innymi chęć odkrywania nowych rzeczy, unikanie szkód, perfekcjonizm, impulsywność, silna reakcja na stres, negatywna emocjonalność oraz obniżona zdolność samoregulacji.¹⁰ Te cechy mogą predysponować do wystąpienia różnych zaburzeń odżywiania, związanych zarówno z ograniczaniem jedzenia jak i nadmiernym jego spożyciem.¹² Badania wykazały, że niezadowolenie z ciała we wczesnym okresie dojrzewania jest

czynnikiem ryzyka niskiej samooceny i objawów depresji, niebezpiecznych zachowań seksualnych, palenia tytoniu, zaburzeń odżywiania, w tym niezdrowej diety, nadwagi i otyłości oraz klinicznych zaburzeń odżywiania.¹¹

Czynniki społeczno-kulturowe obejmują zachowania żywieniowe w sytuacjach towarzyskich i zawodowych, a także zakorzenione w kulturze stereotypy dotyczące jedzenia. Trudniej będzie utrzymać prawidłowe nawyki prozdrowotne, gdy spotkania w gronie znajomych najczęściej odbywają się w formie hucznych przyjęć, zamiast aktywności fizycznej, np. wycieczki rowerowej lub górskiej. Podobna sytuacja dotyczy miejsca pracy. Czynniki kulturowe mogą obejmować tradycje żywieniowe obfitujące w wysokokaloryczne posiłki związane z różnymi świętami lub rocznicami. Z drugiej strony popkulturowa idealizacja szczupłej sylwetki oraz stygmatyzacja osób otyłych, przyczyniają się do spadku samooceny i porównywania z innymi, co w konsekwencji może prowadzić do zaburzenia postrzegania własnego ciała i rozwoju destrukcyjnych zachowań.⁹ Badania pokazują, że takie zachowania pojawiają się już w bardzo młodym wieku - negatywne postrzeganie swojej masy ciała obserwuje się już u 5-7 letnich dziewczynek, a nieprawidłowe zachowania żywieniowe i stosowanie diety niezależnie od BMI już w wieku 9 lat. Upředzenia i stereotypy dotyczące wagi zdają się być szczególnie istotne ze względu na silne oddziaływanie na młodszą część społeczeństwa. Dzieci o mniej szczupłej sylwetce są ofiarami izolacji, mobbingu i prześladowania ze strony rówieśników, co skutkuje niską samooceną, niezadowolaniem z ciała oraz zaburzeniami odżywiania. Dzieci wykluczone społecznie z powodu upředzeń są zagrożone zwiększonymi problemami ze zdrowiem psychicznym i obniżoną motywacją do nauki. Osoby wykluczone, także te, które wykluczają swoich rówieśników, tracą pozytywne aspekty rozwoju społecznego poprzez interakcje z różnymi rówieśnikami.¹¹ Upředzenia dotyczące masy ciała mogą przyczyniać się do wzrostu samokrytyki i przenoszenia stereotypowych standardów na siebie. U nastolatków taki proces wiąże się z większym niezadowolaniem ze swojego ciała i większej ilości negatywnych skutków dla zdrowia psychicznego i fizycznego w populacji osób z nadwagą.¹²

3. Zaburzenia odżywiania i otyłość

Zaburzenia odżywiania mogą być zarówno przyczyną jak i skutkiem otyłości. Najczęściej współwystępującymi z otyłością jednostkami chorobowymi są żarłoczność psychiczna i zaburzenia z napadami przejadania się.¹³ Badania pokazują, że 87% osób z zaburzeniami napadowego objadania się

i 33% osób z bulimią psychiczną miało również otyłość w pewnym momencie swojego życia.¹⁴ Mechanizm powstawania tych zaburzeń jest skomplikowany i wynika z nakładania się uwarunkowań systemowych (rodzinnych), presji społeczno-kulturowej i deficytów mechanizmów samokontroli. Oddziaływania tych czynników prowadzą do zaniżonej samooceny i negatywnych emocji związanych z ciałem. W konsekwencji może rozwinąć się mechanizm kompensacyjny pod postacią jedzenia pod wpływem emocji, prowadzący do napadów objadania się. Alternatywną drogą jest stosowanie restrykcyjnej diety, internalizacji ideału szczupłej sylwetki i rozwoju jadłowstrętu psychicznego lub żarłoczności psychicznej.¹⁵ W rozwoju zaburzeń odżywiania największą rolę zdają się odgrywać czynniki społeczno-kulturowe, systemowe i psychologiczne.¹⁴ Niemniej jednak neuroobrazowanie funkcjonalne, molekularne i genetyczne uwidocznilo występowanie nieprawidłowości w mózgu oraz czynników kruchości neuronalnej związanych z układem nagrody i zdolnością hamowania impulsów.¹⁶ Badano również związek między układem noradrenergicznym, a występowaniem zaburzeń odżywiania. Poza bezpośrednią regulacją opartą na wpływaniu na struktury podwzgórza, wykazano, że dopamina jest neuroprzekaznikiem aktywującym układ nagrody w związku z poborem pożywienia. Innymi ważnymi hormonami są neuropeptyd Y, który prowokuje do jedzenia i zmniejsza tempo metabolizmu, oraz leptyna i grelina które odpowiadają za układ sytości i łaknienia. Chociaż często są one związane z otyłością, zarówno hormony, jak i związane z nimi funkcje wykonawcze są zaangażowane w patofizjologię bulimii psychicznej oraz zaburzeń związanych z przejadaniem się.¹⁷

4. Depresja i otyłość

Związek między otyłością i depresją jest dwukierunkowy: obecność jednego zwiększa ryzyko rozwoju drugiego. Pokazują to liczne badania populacyjne.^{18,19} Taka zależność dotyczy wielu krajów, także spoza cywilizacji zachodniej²⁰ i jest obserwowana u dzieci i młodzieży.²¹ Podobna zależność prawdopodobnie występuje też w zaburzeniach lękowych i chorobie afektywnej dwubiegunowej,²² niemniej jednak w tych przypadkach najnowsze doniesienia nie są tak spójne, jak w przypadku depresji, sugerując niski²³ lub umiarkowany stopień oddziaływania.²⁴ Co ciekawe, współwystępowanie depresji i otyłości dotyczy w większym stopniu jej brzusznej formy,²⁵ która jest silniej powiązana z zaburzeniami metabolicznymi. Badania pokazują, że osoby otyłe o korzystnym profilu metabolicznym

miały tylko nieznacznie podwyższone ryzyko depresji w porównaniu z osobami bez otyłości. Ryzyko depresji zwiększało się, gdy otyłości towarzyszyło więcej zaburzeń metabolicznych.⁴ Podstawą współwystępowania otyłości i depresji są różne zaburzenia metaboliczne i fizjologiczne opisane poniżej.

4.1. Układ odpornościowy

Charakterystyczną cechą otyłości jest przewlekły stan zapalny niskiego stopnia. Adipocyty tkanki tłuszczowej, gdy wypełniają się nadmiernie tłuszczem, zaczynają produkować chemokiny charakterystyczne dla makrofagów i innych komórek odpornościowych. Powoduje to ich przenikanie do tkanki, gdzie komórki te wytwarzają cytokiny prozapalne - głównie TNF-alfa i IL-6.²⁶

4.2. Oś podwzgórze - przysadka – nadnercza

Hiperaktywacja oś podwzgórze - przysadka - nadnercza jest kolejną cechą wspólną dla otyłości i depresji. Warunkuje ona stałe uwalnianie kortyzolu, nie poddające się hamowaniu w mechanizmie sprzężenia zwrotnego. Długotrwała ekspozycja na kortyzol prowadzi do uszkodzenia i utraty neuronów w obszarach limbicznych - podatnych na stres i związanych z depresją.²⁷ Hiperaktywacja tej osi występuje u prawie połowy osób cierpiących na chorobę otyłościową zarówno w populacji dorosłej, jak i pediatrycznej. Wysoki poziom kortyzolu może wywoływać lub pogłębiać otyłość powodując:

- wzrost apetytu
- zwiększenie adipogenezy i hipertrofii w tkance tłuszczowej brzusznej
- ograniczenie termogenezy w tkance tłuszczowej brunatnej.²⁸

Prawdopodobnym mechanizmem powodującym nadmierną produkcję kortyzolu jest wyżej opisany przewlekły stan zapalny występujący u osób otyłych. Cytokiny prozapalne mogą blokować działanie receptora glikokortykosteroidowego, który odpowiada za zwrotne hamowanie w podwzgórze i przysadki.²⁹

4.3. Leptyna

Szlak leptynowo-melanokortynowy jest głównym regulatorem gospodarki energetycznej w organizmie. Leptyna produkowana jest przez tkankę

tłuszczową, dlatego u osób z jej nadmiarem obserwujemy duże stężenie tego hormonu. Zaburzenia genetyczne tego układu polegające na mutacjach w genach odpowiadających za receptory dla leptyny (LepR) mogą prowadzić do otyłości olbrzymich związanych z odczuwaniem głodu. Częściej jednak to leptynooporność prowadzi do rozwoju tej choroby.⁴ Przyczyną tego zjawiska jest zmniejszona przepuszczalność bariery krew mózg dla tego hormonu, co może być spowodowane wcześniej opisanym stanem zapalnym, któremu towarzyszy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (wiążące się z receptorami leptyny) oraz mniejsza ekspresja LepR w podwzgórzu.³⁰ Niski poziom leptyny obserwowano również w depresji, gdzie podejrzewa się jej wpływ na układ receptorów serotoninowych 5-HT. Dobrze udowodniony został wpływ tego hormonu na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Zmniejsza on wydzielanie ACTH i kortykosteronu w odpowiedzi na stres.³¹ Te powiązania wskazują na ważną rolę leptyny w współwystępowaniu depresji i otyłości.

4.4. Insulina

Również rozwój insulinooporności u osób otyłych może mieć kluczowe znaczenie dla rozwoju depresji w tej populacji. Insulina ma znaczący wpływ na gospodarkę glukozy w mózgu, zwłaszcza w hipokampie i układzie limbicznym, gdzie zagęszczenie jej receptorów jest szczególnie wysokie. Zmiany metaboliczne wynikające ze zmniejszonej odpowiedzi komórkowej na ten hormon są związane z upośledzeniem pamięci i funkcji wykonawczych, wynikających najpewniej z uszkodzeniem neuronów. Podejrzewa się, że ten mechanizm może odgrywać ważną rolę w rozwoju depresji i demencji.³²

4.6. Mikrobiom

Otyłość i depresję łączą również zaburzenia mikrobiomu układu pokarmowego. Dokładne mechanizmy łączące aktywność mikrobiomu z otyłością i depresją nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.⁴ Najprawdopodobniej mechanizm ten opiera się na interakcji mikrobioty jelit z układem odpornościowym. Uszkodzenie nabłonka jelita przez diety wysokotłuszczowe prowadzi do kontaktu bakterii i komórek odpornościowych, które zaczynają produkować duże ilości cytokin. Mogą one wpływać na zachowanie przez bezpośrednie działanie na układ nerwowy lub też poprzez wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Niektóre bakterie jelitowe mogą również wchodzić w interakcje z neuroprzekaznikami i neuropeptydami, takimi jak serotonina, dopamina

czy noradrenalina, modyfikując ich stężenie.⁸ Obiecujące wyniki prac mogą nakreślić nowy kierunek rozwoju badań nad tymi dwoma schorzeniami.⁴

Należy pamiętać, że oprócz wyżej opisanych mechanizmów do choroby otyłościowej pacjentów z depresją predysponują przede wszystkim dobrze poznane behawioralne i psychospołeczne czynniki. Osoby cierpiące na depresję częściej prowadzą niezdrowy tryb życia: mają mniejszą aktywność fizyczną, spożywają więcej wysokokalorycznych, przetworzonych posiłków, czas ich snu jest znacznie krótszy oraz częściej sięgają po używki takie jak alkohol i tytoń. Nakładanie się tych czynników ryzyka znacznie zwiększa predyspozycję tej grupy do otyłości.³³ Przykładowo, zmniejszona ilość snu wiąże się z większością patomechanizmów opisanych powyżej: podwyższonym poziomem kortyzolu, markerów stanu zapalnego, leptyny oraz zmniejsza wrażliwość na insulinę leptyna i zmniejszona wrażliwość na insulinę oraz leptynę.³⁴

Potwierdzeniem silnej korelacji depresji i otyłości może być niedawno zatwierdzona przez FDA terapia łączona naltrexonem (antagonista receptorów opioidowych) i bupropionem (inhibitor zwrotnego wychwytu neuronalnego katecholamin) do leczenia choroby otyłościowej. Te leki z powodzeniem były dotychczas używane w leczeniu uzależnienia od alkoholu i depresji. To połączenie zdaje się modyfikować działanie mózgowego układu nagrody wpływając na zachowania żywieniowe.³⁵

5. Dyskusja i wnioski

Otyłość jest złożoną jednostką chorobową wymagającą zintegrowanego wielospecjalistycznego leczenia. Patomechanizmy stojące u podstaw tej choroby obejmują zaburzenia psychiczne, endokrynologiczne, genetyczne i metaboliczne. Terapia choroby otyłościowej powinna opierać się na identyfikacji przyczyny jej wystąpienia w celu indywidualizacji terapii dla każdego pacjenta. Tylko takie działania zapewni optymalny i efektywny sposób leczenia oraz zapobieganie nawrotom. Szeroko rozumiana psychoedukacja powinna obejmować wszystkich członków rodziny, ponieważ najczęściej złe nawyki żywieniowe swój początek mają w domu rodzinnym. Znajomość psychologicznych mechanizmów predysponujących do otyłości może pomóc nam we wczesnej prewencji tej choroby już w wieku dziecięcym.⁹ W tym przypadku na pomoc lekarzom przychodzą psychologdy i psychodietetycy, którzy z powodzeniem prowadzą zajęcia edukacyjne w tym zakresie. W tym kontekście ważna jest systemowa popularyzacja takich oddziaływań.³⁶

Referencje

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):791-799. doi:10.1038/ijo.2010.5
3. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-133. doi:10.1038/s41576-021-00414-z
4. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry*. 2019;24(1):18-33. doi:10.1038/s41380-018-0017-5
5. Sarwer DB, Polonsky HM. The Psychosocial Burden of Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(3):677-688. doi:10.1016/j.ecl.2016.04.016
6. Paxton SJ, Damiano SR. The Development of Body Image and Weight Bias in Childhood. *Adv Child Dev Behav*. 2017;52:269-298. doi:10.1016/bs.acdb.2016.10.006
7. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI. Obesity in Adolescents with Psychiatric Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(1):3. Published 2019 Jan 19. doi:10.1007/s11920-019-0990
8. Bremner JD, Moazzami K, Wittbrodt MT, et al. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients*. 2020;12(8):2428. Published 2020 Aug 13. doi:10.3390/nu12082428
9. Bąk - Sosnowska M, Bester J. Zaburzenia odżywiania się - perspektywa psychodietetyczna. In: Ostrowska L, eds. *Dietetyka kompendium*. PZWL; 2020: 221-252
10. Barańska M. Psychologiczne aspekty nadmiaru masy ciała u dzieci i młodzieży. In: Rowicka G, eds. *Nadmiar masy ciała u dzieci i młodzieży poradnik dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej*. PZWL;

2021:105-113

11. Paxton SJ, Damiano SR. The Development of Body Image and Weight Bias in Childhood. *Adv Child Dev Behav.* 2017;52:269-298. doi:10.1016/bs.acdb.2016.10.006
12. Latner JD, Durso LE, Mond JM. Health and health-related quality of life among treatment-seeking overweight and obese adults: associations with internalized weight bias. *J Eat Disord.* 2013;1:3. Published 2013 Jan 22. doi:10.1186/2050-2974-1-3
13. da Luz FQ, Hay P, Touyz S, Sainsbury A. Obesity with Comorbid Eating Disorders: Associated Health Risks and Treatment Approaches. *Nutrients.* 2018;10(7):829. Published 2018 Jun 27. doi:10.3390/nu10070829
14. Villarejo C, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, et al. Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. *Eur Eat Disord Rev.* 2012;20(3):250-254. doi:10.1002/erv.2166
15. Brytek-Matera A. Zaburzenia odżywiania. PZWL; 2021
15. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, et al. Neuroimaging and neuro-modulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin.* 2015;8:1-31. Published 2015 Mar 24. doi:10.1016/j.nicl.2015.03.016
17. Stabouli S, Erdine S, Suurorg L, Jankauskienė A, Lurbe E. Obesity and Eating Disorders in Children and Adolescents: The Bidirectional Link. *Nutrients.* 2021;13(12):4321. Published 2021 Nov 29. doi:10.3390/nu13124321
18. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220-229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
19. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian J Psychiatr.* 2016;21:51-66. doi:10.1016/j.ajp.2015.12.008
20. de Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers

- P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res.* 2010;178:230–5. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.015>.
21. Quek Y-H, Tam WWS, Zhang MWB, Ho RCM. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2017;18:742–54. <http://doi.wiley.com/10.1111/obr.12535>
 22. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015;518(7538):197-206. doi:10.1038/nature14177
 23. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med.* 2017;63(3):182-190. doi:10.4103/jpgm.JPGM_712_16
 24. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(7):824-830. doi:10.1001/archpsyc.63.7.824
 25. Xu Q, Anderson D, Lurie-Beck J. The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2011;5(4):e267-e360. doi:10.1016/j.orcp.2011.04.007
 26. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med.* 2012;18:363–74.22395709
 27. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2017;22(6):900-909. doi:10.1038/mp.2016.60
 28. Kurhe Y, Mahesh R. Mechanisms linking depression co-morbid with obesity: An approach for serotonergic type 3 receptor antagonist as novel therapeutic intervention. *Asian J Psychiatr.* 2015;17:3-9. doi:10.1016/j.ajp.2015.07.007
 29. Pace TW, Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann N Y Acad Sci.*

- 2009;1179:86-105. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04984.x
30. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):338-351. doi:10.1038/nrendo.2016.222
31. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity?. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(6):648-652. doi:10.1016/j.coph.2007.10.010
32. Rasgon NL, Kenna HA, Wroolie TE, et al. Insulin resistance and hippocampal volume in women at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(11):1942-1948. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.005
33. van Gool CH, Kempen GIJM, Penninx BWJH, Deeg DJH, Beekman ATF, van Eijk JTM. Relationship between changes in depressive symptoms and unhealthy lifestyles in late middle aged and older persons: results from the longitudinal aging study Amsterdam. *Age Ageing*. 2003;32:81-7.
34. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(4):402-412. doi:10.1097/MCO.0b013e3283479109
35. Tek C. Naltrexone HCl/bupropion HCl for chronic weight management in obese adults: patient selection and perspectives. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:751-759. Published 2016 May 4. doi:10.2147/PPA.S84778
36. Pudło R, Piegza M, Michalik-Marcinkowska U, Więckiewicz G, Jaworska I. Long-term psychoeducation in limiting body mass gain in patients treated with atypical antipsychotics. Znaczenie długotrwałej psychoedukacji w ograniczeniu przyrostu masy ciała chorych przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne. *Psychiatr Pol*. 2021;55(2):275-286. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/112004

CHIRURGICZNE LECZENIE OTYŁOŚCI

Kinga Dworak, Natalia Trędotą, Julia Cieśla, Maciej Smreczak

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: W ciągu ostatnich dekad na świecie obserwuje się wzrost odsetka osób z nadwagą i otyłością. „*Globesity*” jest terminem, który wskazuje, że otyłość stała się globalną epidemią, obejmującą zasięgiem zarówno kraje rozwinięte, jak i rozwijające się. Dodatni bilans energetyczny jest głównym czynnikiem prowadzącym do odkładania się nadmiernej tkanki tłuszczowej i w konsekwencji do przyrostu masy ciała. Skutkiem tego jest rozwój chorób przewlekłych m.in. miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, nowotworów, cukrzycy typu 2, zwyrodnienia stawów. Leczenie otyłości jest złożonym procesem obejmującym zmianę stylu życia, dietę niskokaloryczną, farmakoterapię oraz leczenie chirurgiczne. Operacje bariatryczne są skuteczną formą leczenia pacjentów z ciężką otyłością, ponieważ prowadzą do długotrwałej utraty masy ciała oraz remisji chorób współistniejących. Początki chirurgii bariatrycznej sięgają lat 50 XX w. i od tego czasu obserwuje się dynamiczny rozwój tej gałęzi medycyny. Obecnie, większość zabiegów wykonywana jest laparoskopowo, co zwiększa bezpieczeństwo operacji. Najczęściej wykonywanymi procedurami są rękawowa resekcja żołądka oraz wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux-en-Y. Bezpieczeństwo i skuteczność tych technik zostało najszerzej zbadane. Operacjami o udowodnionej długoterminowej skuteczności są regulowana opaska żołądkowa, wyłączenie żółciowo-trzustkowe sposobem Scopinara oraz wyłącznie żółciowo-trzustkowe z ominięciem dwunastnicy. Ze względu na duże ryzyko powikłań częstość wykonywania tych zabiegów maleje. Plikacja krzywizny większej żołądka, przełożenie jelitowe, wyłączenie dwunastniczo-krętnicze z pojedynczym zespoleniem z rękawową resekcją żołądka są technikami, dla których brak jest wystarczającej liczby badań potwierdzających ich długoterminową skuteczność. Wyżej wymienione techniki różnią się sposobem przeprowadzenia operacji, mechanizmem, który prowadzi do utraty masy ciała, potencjalnymi powikłaniami. Dobór odpowiedniej operacji bariatrycznej powinien być indywidualny dla każdego pacjenta i uwzględniać główny cel leczenia.

Słowa kluczowe: otyłość, BMI, chirurgia bariatryczna, rękawowa resekcja żołądka, wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux-en-Y

Abstract: Over the past decades, the world has seen an increase in the percentage of overweight and obese people. "Globesity" is the term that indicates obesity has become a global epidemic, spanning both developed and developing countries. A positive energy balance is the main factor leading to the accumulation of excess body fat and, consequently, to weight gain. The consequence of this is the development of chronic diseases, including atherosclerosis, hypertension, cancer, type 2 diabetes, degeneration of the joints. Treatment of obesity

is a complex process involving lifestyle changes, a low calorie diet, drug therapy, and surgery. Bariatric surgery is an effective form of treatment for severely obese patients because it leads to long-term weight loss and the remission of comorbidities. The beginnings of bariatric surgery date back to the 1950s and since then, a dynamic development of this branch of medicine has been observed. Currently, most procedures are performed laparoscopically, which increases the safety of the operation. The most common procedures performed are sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. The safety and effectiveness of these techniques have been studied most extensively. Operations with proven long-term efficacy include adjustable gastric banding, biliopancreatic diversion and biliopancreatic diversion – duodenal switch. Due to the high risk of complications, the frequency of these procedures is decreasing. Gastric greater curvature plication, ileal interposition, single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy are techniques for which there are insufficient studies to confirm their long-term efficacy. The above-mentioned techniques differ in the way the surgery is performed, the mechanism that leads to weight loss, and potential complications. The selection of an appropriate bariatric surgery should be individual for each patient, taking into account the main goal of treatment.

Keywords: obesity, BMI, bariatric surgery, sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass

1. Wstęp

„*Globesity*” jest terminem, który wskazuje, że otyłość stała się globalną epidemią, obejmującą zasięgiem zarówno kraje rozwinięte, jak i rozwijające się¹.

Na całym świecie od roku 1975 do 2016 trzykrotnie zwiększyła się liczba osób chorujących na otyłość. Światowe szacunki WHO wskazują, że w 2016 r. około 650 milionów dorosłych było otyłych, co stanowi 13% światowej populacji osób dorosłych. Liczba dzieci i młodzieży w wieku 5-19 lat, które miały nadwagę lub otyłość w roku 2016 przekroczyła 340 milionów. W 2020 r. 39 milionów dzieci w wieku poniżej 5 lat miało nadwagę lub otyłość¹.

Mechanizmy prowadzące do gromadzenia się nadmiaru tkanki tłuszczowej i w konsekwencji do otyłości są złożone. Najistotniejszym czynnikiem jest dodatni bilans energetyczny, który jest konsekwencją przyjmowania większej ilości energii, niż organizm jest w stanie zużyć. Nadmiar energetyczny w 60 do 80% jest przekształcany w główny składnik tkanki tłuszczowej - trójglicerydy, co prowadzi do zwiększonej masy ciała². Obecność nadmiernej masy tkanki tłuszczowej zwiększa ryzyko rozwoju chorób przewlekłych m.in. sercowo-naczyniowych (miażdżycy, nadciśnienie tętnicze), nowotworów (jelita grubego, sutka, trzonu macicy, jajnika, pęcherzyka żółciowego, żołądka, prostaty), cukrzycy typu 2, chorób zwyrodnieniowych stawów³⁻⁶ in kilograms, divided by their height, in meters squared, or BMI = weight (in kg).

Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index* BMI) jest prostym i powszechnie stosowanym wskaźnikiem klasyfikacji nadwagi i otyłości

u dorosłych⁵. BMI wyliczane jest ze wzoru: waga (w kg)/wzrost² (w m²). Dla dorosłych, na podstawie wskaźnika BMI, WHO wyróżnia trzy stopnie otyłości. Są to: otyłość I stopnia: BMI 30-34,9 kg/m², otyłość II stopnia: BMI 35-39,9 kg/m² oraz otyłość III stopnia: BMI \geq 40 kg/m², która jest określana jako ciężka, ekstremalna, olbrzymia otyłość³ in kilograms, divided by their height, in meters squared, or BMI = weight (in kg).

Schemat leczenia otyłości jest złożony i obejmuje leczenie zachowawcze tj. zmianę stylu życia, dietę niskokaloryczną, leczenie farmakologiczne oraz leczenie chirurgiczne⁷. W niektórych przypadkach leczenie zachowawcze nie przynosi pożądanych efektów, zwłaszcza u pacjentów z otyłością olbrzymią, dlatego chirurgia bariatryczna jest realną formą leczenia u pacjentów z ciężką otyłością^{6,8,9}. Zostało to udowodnione w badaniu *Swedish Obese Subjects* (SOS), które było pierwszym długoterminowym, prospektywnym, randomizowanym kontrolnym badaniem oceniającym skuteczność operacji bariatrycznych u pacjentów z ciężkim stadium otyłości¹⁰. Rozwój metod leczenia pacjentów z otyłością jest szczególnie istotny, ponieważ długotrwała utrata masy ciała prowadzi do zmniejszenia ciężkości lub remisji chorób współistniejących, takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, stłuszczenie wątroby, zmniejszenie występowania niektórych nowotworów złośliwych oraz wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności^{8,11,12}.

2. Kryteria kwalifikacji pacjentów do operacji bariatrycznej

Kryteria kwalifikacji pacjentów do operacji bariatrycznej opierały się przez wiele lat na wytycznych *National Institutes of Health* z 1991r.¹³. W późniejszych latach nastąpiła aktualizacja wytycznych klinicznych z zakresu chirurgii metabolicznej i bariatrycznej. Zgodnie z treścią powyższych regulacji kryteria kwalifikacji do operacji bariatrycznej opierają się na ocenie BMI^{1,14}.

Wskazaniem do leczenia chirurgicznego pacjentów w grupie wiekowej 18 – 60 lat jest BMI \geq 40 kg/m² lub BMI 35-40 kg/m² u których występują poważne choroby współistniejące związane z otyłością^{1,11,15}. Osoby z BMI 30-35 kg/m² chorujące na cukrzycę typu 2, u których mimo optymalnego leczenia hiperglikemia nie jest wystarczająco kontrolowana również kwalifikują się do operacji bariatrycznej¹.

U osób poniżej 18 roku życia można rozważyć operację bariatryczną, gdy BMI \geq 35 z obecną chorobą współistniejącą lub u pacjentów z BMI \geq 40 kg/m², gdzie współwystępowanie choroby współistniejącej nie jest wymagane¹⁶.

Dodatkowymi kryteriami, które są uwzględniane u pacjentów pediatrycznych to: przebycie co najmniej 6-ciu miesięcy prób redukcji masy ciała w specjalistycznym ośrodku, dojrzałość szkieletowa i rozwojowa, zdolność do zaangażowania się w kompleksową opiekę medyczną i psychologiczną przed i po operacji oraz chęć uczestnictwa w wielodyscyplinarnym programie leczenia pooperacyjnego na oddziale ze specjalistycznym wsparciem pediatrycznym¹.

U osób powyżej 60 roku życia decyzja dotycząca przeprowadzenia operacji bariatrycznej powinna opierać się na indywidualnej ocenie bilansu korzyści i ryzyka. Głównym celem interwencji chirurgicznej w tej grupie chorych nie jest zwiększenie długości życia, lecz poprawa jego jakości¹. Potrzeba dalszych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo chirurgii bariatrycznej u osób starszych¹⁷.

3. Przegląd technik chirurgicznych

Na świecie odnotowuje się wzrost liczby wykonywanych zabiegów z zakresu chirurgii bariatrycznej¹⁸. Trend ten obserwowany jest również w Polsce¹⁹. Początki chirurgii bariatrycznej sięgają lat 50 XX w. Od tego czasu obserwowany jest dynamiczny rozwój tej gałęzi medycyny²⁰. Wzrost liczby pacjentów cierpiących z powodu ciężkiej otyłości jest czynnikiem, który bezpośrednio wpływa na liczbę wykonywanych zabiegów. Dowodem skuteczności leczenia chirurgicznego jest długotrwała utrata masy ciała oraz poprawa stanu klinicznego pacjentów²¹. Od lat 90 XX w. minimalnie inwazyjne techniki dostępu do jamy brzusznej oraz techniki laparoskopowe w większości procedur zastąpiły tradycyjną, otwartą formę dostępu do jamy brzusznej, co zwiększyło bezpieczeństwo operacji²².

Historycznie operacje bariatryczne były klasyfikowane jako zabiegi wyłączeniowe – omijające część przewodu pokarmowego, w konsekwencji powodujące zmniejszenie wchłaniania pokarmu oraz restrykcyjne – zmniejszające objętość żołądka, w celu szybszego uczucia sytości. Trzecią kategorię stanowią zabiegi wyłączeniowo-restrykcyjne²³. Podział ten, jest dużym uproszczeniem, który nie uwzględnia neuronalnych i hormonalnych szlaków sygnałowych uczestniczących w uczuciu sytości i głodu¹¹. Najnowsze badania zwracają uwagę na fakt, że anatomiczna zmiana przewodu pokarmowego ma implikacje w fizjologii trawienia i wchłaniania składników odżywczych²⁴.

4. Standardowe procedury bariatryczne o udowodnionej długoterminowej skuteczności

Resekcja rękawowa żołądka (ang. *sleeve gastrectomy* SG)

Amerykańskie Towarzystwo Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej (ang. *American Society of Metabolic and Bariatric Surgery* ASMBS) podaje, że SG jest od 2013 r. najczęściej wykonywaną procedurą w zakresie chirurgii bariatrycznej²⁵. Laparoskopowa pionowa gastrektomia rękawowa (ang. *laparoscopic vertical sleeve gastrectomy* LVSG) w roku 2018 stanowiła 61,4% operacji bariatrycznych w Stanach Zjednoczonych. Liczba ta wzrosła z 17,8% w roku 2011²⁶.

Po raz pierwszy SG było wykonane w 1988 r. jako składowa wyłączenia żółciowo-trzustkowego z ominięciem dwunastnicy (ang. *bilio-pancreatic diversion with duodenal switch* BPD-DS)²⁷. Obecnie SG może być niezależną procedurą chirurgiczną²⁸. Pierwsze zabiegi były przeprowadzane na otwartym dostępie do jamy brzusznej, które wiązało się z licznymi powikłaniami²⁷. Zmiana dostępu z otwartego na laparoskopowy, wprowadzona w latach 90. XX w. umożliwiła szybszy powrót do zdrowia i krótszy pobyt w szpitalu²⁹.

Zabieg SG polega na podłużnej gastrektomii wzdłuż krzywizny większej żołądka. Usunięciu podlega około 80 % powierzchni żołądka, obejmujące dno żołądka, trzon i jama odźwiernika. Pozostawiony fragment żołądka ma kształt rury o objętości 60-110 ml (rycina 1.)^{27,30}.

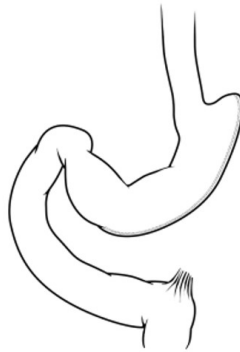
Charakterystycznym krótkoterminowym powikłaniem jest ryzyko krwawienia śródoperacyjnego i wczesnego okołooperacyjnego spowodowane nieszczelnością zszywek żołądkowych, wykorzystanych do zamknięcia żołądka²⁷. Inne powikłania jakie mogą wystąpić to: refluks żołądkowo-przełykowy, zwężenie rury żołądka, przetoka żołądkowo-skórna, zwiększenie masy ciała po operacji. Ogólna częstość występowania powikłań wynosi około 13%, natomiast śmiertelność jest rzędu 0,34%³¹. Z tego względu LVSG uważana jest za operację bezpieczną i obciążoną niewielkim stopniem powikłań³².

SG jako metoda restrykcyjna prowadzi do zmniejszenia objętości żołądka, wywołując szybsze uczucie sytości. W przeciwieństwie do innych metod restrykcyjnych przyspiesza opróżnianie żołądka i pasaż jelitowy^{27,33}. Przedstawiony mechanizm nie jest jedynym jaki odgrywa rolę w utracie masy ciała. Uczucie sytości i głodu modulowane jest również przez krążące we krwi hormony. Spadek stężenia greliny prowadzi do szybszego uczucia sytości^{26,27,33}. Zwiększona ekspresja glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) w jelicie

czym i krętym, zwiększone stężenie peptydu YY i polipeptydu trzustkowego wyzwalają uczucie sytości, w konsekwencji zmniejszona jest podaż pokarmu. U pacjentów po SG zwiększa się poziom kwasów żółciowych i modyfikacji ulega mikrobiota jelitowa^{26,27}.

Korzystny efekt terapeutyczny jest również osiągany u pacjentów z współistniejącą cukrzycą typu 2³². Zaobserwowano poprawę wartości glikemii oraz zwiększoną wrażliwość komórek na insulinę. Niezbędne jest prowadzenie większej ilości badań oceniających długoterminową remisję cukrzycy typu 2^{27,32,34}.

LVSG jest zabiegiem bezpiecznym i niezwykle skutecznym w leczeniu pacjentów z ciężką otyłością z chorobami współistniejącymi. Ponadto jest zabiegiem prostym technicznie, co czyni tą metodę doskonałym narzędziem w walce z otyłością i jej następstwami²⁶.



Rycina 1. Rękawowa resekcja żołądka (SG). Usunięcie znacznej części ściany żołądka wzdłuż krzywizny większej. Żołądek przypomina rurę o znacznie zmniejszonej objętości³⁵

Wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux-en-Y (ang. *Roux-en-Y gastric bypass* RYGB)

RYGB jest drugą co do częstości wykonywania operacją bariatryczną w Stanach Zjednoczonych. W 2018 r. stanowiło 17% wszystkich operacji bariatrycznych w 2018r., w porównaniu z 36,7% w 2011 r.²⁶.

Procedura RYGB jest połączeniem procedury restrykcyjnej i wyłączeniowej. Pierwszego opisu tej procedury dokonali Mason i Ito w 1967 r.³⁶ Żołądek dzieli się na dwie części o różnej wielkości. Wpust i część dna tworzą tzw. „mały żołądek” – zbiornik o objętości około 30 ml, który z czasem pod wpływem rozciągania przez pokarm ulega poszerzeniu. W celu zapobiegania

nadmiernemu rozciągnięciu zakładana jest opaska protetyczna, która umożliwia długoterminową kontrolę wagi³⁷. Jelito cienkie zostaje przecięte dystalnie od więzadła Treitza^{38,39}. „Mały żołądek” zespolony zostaje z dystalnym fragmentem pętli jelitowej. Tą drogą pokarm trafia do pętli jelit z ominięciem „żółciowo-trzustkowej” odnogi. Większa część żołądka, która nie zmienia lokalizacji łączona jest z jelitem krętym 100-150 cm proksymalnie od zastawki krętniczo-kątniczej. Odnoga ta służy jedynie do odprowadzania soków trawiennych. Z trawienia może zostać wyłączone nawet 250 cm jelita cienkiego. W miejscu zespolenia powstaje ramię wspólne, gdzie pokarm miesza się z sokami trawiennymi. Pełne trawienie i wchłanianie składników odżywczych jest może być przeprowadzone na krótkim odcinku długości 100-150 cm (rycina 2.)^{30,36,38,39}.

Powikłania jakie mogą występować to: krwawienia, przecieki w miejscu zespolenia, ostre rozszerzenie żołądka, samoistne opóźnione opróżnianie żołądka, ograniczone opróżnianie żołądka w wyniku zablokowania światła. Dodatkowo często obserwowane są wymioty, przepukliny ran, niedrożność jelit. U części pacjentów występuje zespół poposiłkowy (ang. *dumping syndrome*) objawiający się przyspieszonym tętnem, nudnościami, omdleniami, biegunką. Śmiertelność po RYGB jest bardzo niska^{36-38,40}.

Znaczne zmniejszenie rozmiarów żołądka i rekonfiguracja jelita cienkiego, w którym zachodzi ograniczone trawienie i wchłanianie składników odżywczych prowadzą do około 30% utraty masy ciała u pacjentów oraz obserwuje się poprawę wartości glikemii^{38,41} early rises of circulating insulin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1).



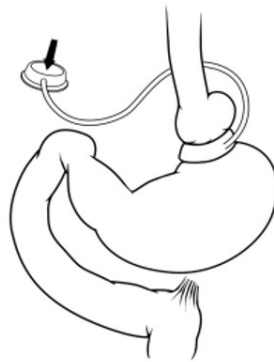
Rycina 2. Wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux-en-Y (RYGB). Zespolenie małego worka żołądkowego z dystalnym końcem jelita czczego (gastrojejunostomia) tworzy odnogę Roux. Pozostała większa część żołądka z jelitem czczym tworzy odnogę „żółciowo-trzustkową”. Obie odnogi są zespalane (jejunojunction) i tworzą konfigurację „Y”³⁵

Regulowana opaska żołądkowa (ang. *adjustable gastric banding* AGB)

Regulowana opaska żołądkowa jest techniką opracowaną w latach 80. XX w. Pierwsze operacje były przeprowadzane na otwartym dostępie do jamy brzusznej³⁶. Laparoskopowe założenie regulowanej opaski uciskowej (ang. *laparoscopic adjustable gastric band* – LAGB) zostało zatwierdzone do użycia w Stanach Zjednoczonych w 2001r.³⁶

Zabieg polega na umieszczeniu opaski w górnej części żołądka w pobliżu wpustu. W ten sposób zostaje utworzony mały worek żołądkowy (rycina 3.). Średnica opaski jest regulowana dzięki wypełnieniu jej solą fizjologiczną, za pomocą portu umieszczanego podskórnie w przedniej ścianie brzucha. Zmiana objętości płynu w pierścieniu umożliwia dostosowanie poziomu restrykcji w zależności od potrzeb^{30,36,42}. Metoda ta pozwala na trwałą utratę masy ciała pacjentów w wyniku przyjmowania mniejszej ilości pokarmu³⁷. Zaobserwowano również poprawę stanu klinicznego pacjentów w zakresie chorób współistniejących z otyłością tj. kontrola glikemii, obniżenie ciśnienia krwi, ustąpienie dolegliwości ze strony układu ruchu⁴³. Częstymi powikłaniami po AGB jest erozja i ześlizgiwanie się opaski, które może objawiać się nudnościami, wymiotami, bólami brzucha^{30,36}. Niektóre powikłania wiążą się z operacją rewizyjną lub usunięciem opaski⁴⁴.

Badania sugerują, że LAGB nie jest najskuteczniejszym zabiegiem chirurgicznym w celu zmniejszenia masy ciała pacjentów⁴⁵. Obserwuje się tendencję do ograniczania tej metody w chirurgicznym leczeniu otyłości⁴⁶.



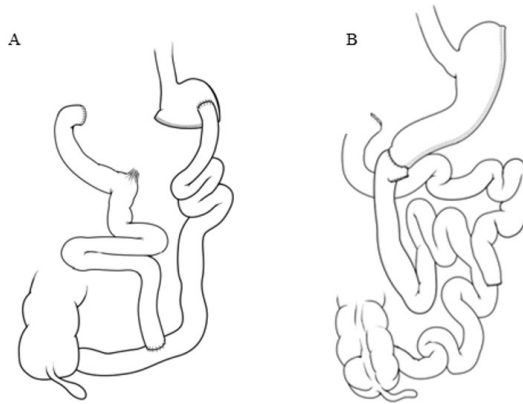
Rycina 3. Regulowana opaska żołądkowa (AGB). Opaska jest umieszczana wokół proksymalnej części żołądka. Średnica opaski jest regulowana przez wypełnienie jej solą fizjologiczną, za pomocą portu umieszczonego podskórnie na przedniej ścianie brzucha³⁵

Wyłączenie żółciowo-trzustkowe sposobem Scopinara (ang. *biliopancreatic diversion* BPD) i wyłączenie żółciowo-trzustkowe z ominięciem dwunastnicy (ang. *biliopancreatic diversion – duodenal switch* BPD-DS)

Po raz pierwszy procedura BPD została opisana przez dr Scopinara w roku 1976³⁰ i stała się alternatywą dla jejunioileal bypass – popularnego zabiegu w latach 60 i 70 XX w. Jejunioileal bypass polegał na chirurgicznym wywołaniu zespołu krótkiego jelita i w konsekwencji znacznego upośledzenia trawienia i wchłaniania pokarmów. Pożądane efekty utraty masy ciała były obarczone poważnymi powikłaniami zagrażającymi życiu^{47,48}.

Modyfikacją klasycznego BPD jest BPD-DS⁴⁹. W obu procedurach wykonuje się częściową resekcję żołądka, z tą różnicą, że w BPD wykonuje się horyzontalną gastrektomię z usunięciem dystalnej części dystalnej części żołądka, natomiast w BPD-DS wykonywana jest rękawowa resekcja żołądka oszczędzająca odźwiernik. W obu technikach jelito cienkie ulega przecięciu 150-200 cm od zastawki krętniczno-kątniczej. W BPD proksymalny koniec jelita krętego zespalany jest z żołądkiem (gastro-ileostomia), natomiast w BPD-DS zespalany jest z dwunastnicą w odległości 3-5 cm od odźwiernika (duodeno-ileostomia). Gastroileostomia w BPD i duodenoileostomia w BPD-DS tworzą odnogi pętli jelita, które transportują pokarm. W obu technikach w odległości 100 cm proksymalnie od zastawki krętniczno-kątniczej pętla jelitowa z sokami trawiennymi (druga odnoga) ulega zespoleniu z pętlą transportującą pokarm. W ten sposób zostaje utworzony odcinek jelita cienkiego o długości 100 cm, w którym zachodzi proces trawienia i wchłaniania pokarmu (rycina 4.)^{30,38,50-52}. Wyrostek robaczkowy i pęcherzyk żółciowy są rutynowo wycinane przy BPD^{50,53}, natomiast w BPD-DS można wykonać cholecystektomię i biopsję wątroby w uzasadnionych przypadkach⁵⁴. BPD-DS powoduje mniej przypadków zarzucania i owrzodzeń brzeźnych niż BPD^{55,56}.

Obie procedury cechują się dużą skutecznością w utracie masy ciała^{50,51,57}. Wiąże się to jednak z dużym ryzykiem powikłań, głównie niedożywieniem. Z tego względu wykorzystywanie tych procedur jest niskie, stanowiące około 1% wszystkich operacji bariatrycznych na świecie³⁵.

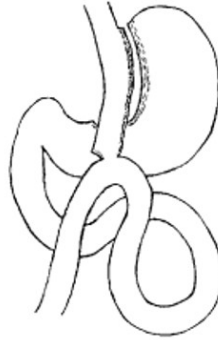


Rycina 4. (A) Wyłączenie żółciowo-trzustkowe sposobem Scopinari (BPD). Horyzontalna gastrektomia żołądka z gastroileostomią. (B) Wyłączenie żółciowo-trzustkowe z ominięciem dwunastnicy (BPD-DS). Rękawowa resekcja żołądka z duodenoileostomią. W obu technikach soki trawienne kierowane są do dalszej części jelita krętego, w celu wymieszania z treścią pokarmową³⁵

Wyłączenie żołądkowe z zespoleniem pętlowym (ang. *mini gastric bypass/omega loop gastric bypass* – MGB/OLGB)

Pierwszy raz operacja MGB została wykonana w 1997 roku przez Rutledge z otwartym dostępem do jamy brzusznej⁵⁸. Od 2001 roku zabieg MGB jest wykonywany również laparoskopowo⁵⁹. Celem wprowadzenia MGB było zaprojektowanie zabiegu, który ograniczyłby powikłania występujące w RYGB, z lepszym efektem terapeutycznym. Procedura MGB polega na utworzeniu małego worka żołądkowego wzdłuż krzywizny mniejszej, zespoleniu jego dystalnego końca z pętlą jelita czczego (gastrojejunostomia) 150-200 cm dystalnie od więzadła Treiza (rycina 5.)⁵⁹. MGB jest prostą procedurą zespolenia żołądkowo-jelitowego z jedną pętlą omega, która łączy zalety RYGB i SG⁶⁰. Odnotowuje się istotny spadek masy ciała i remisję cukrzycy typu 2 u pacjentów poddanych MGB^{58,60,61}.

W wielu krajach MGB stało się jedną z najpopularniejszych technik chirurgii bariatrycznej⁶¹, ale porównanie bezpieczeństwa i skuteczności MGB z RYGB i SG wymaga większych prób i wielośrodkowych badań kontrolnych^{60,62}. Dodatkowo MGB można rozważyć jako operację rewizyjną po nieudanym zabiegu SG i AGB⁶³.



Rycina 5. Wyłączenie żołądkowe z zespoleniem pętlowym (MGB).
Utworzenie małego worka żołądkowego z gastrojejunostomią⁵⁹

5. Techniki chirurgii bariatrycznej, dla których nie ma długoterminowych obserwacji

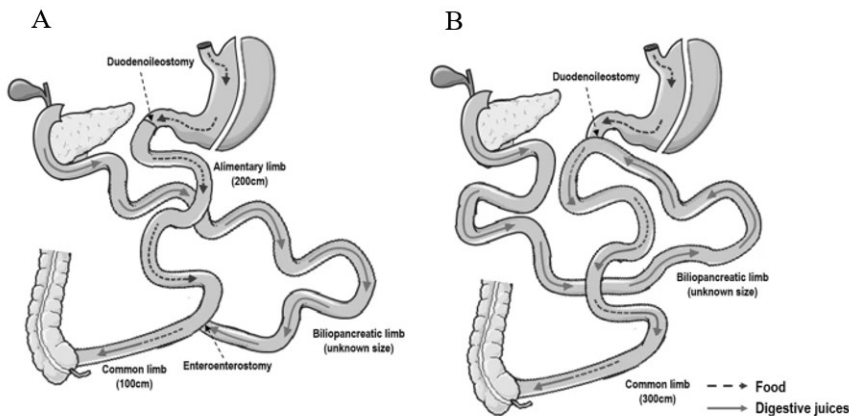
Laparoskopowa plikacja krzywizny większej żołądka (ang. *laparoscopic gastric greater curvature plication* LGGCP)

W 1979 roku Tretbar i in. opisali po raz pierwszy zabieg plikacji żołądka z otwartym dostępem do jamy brzusznej⁶⁴, natomiast pierwszy zabieg laparoskopowy wykonali Talebpour i in.⁶⁵.

Objętość żołądka ulega zmniejszeniu dzięki zawinięciu krzywizny większej do światła żołądka oraz założenia jednego lub dwóch rzędów szwów niewchłaniających lub klamer. Zabieg nie wymaga chirurgicznego usunięcia części ściany, co czyni go w pełni odwracalnym^{66,67}. LGCP jest obiecującą techniką w leczeniu pacjentów z otyłością, ponieważ cechuje się potencjalnie mniejszą inwazyjnością od innych zabiegów chirurgii bariatrycznej oraz nie wymaga wszczepiania ciała obcego, takiego jak opaska żołądkowa. Ograniczeniem tej metody jest ryzyko zwiększenia masy ciała pacjenta po zabiegu, ponieważ LGCP jest mniej trwałym zabiegiem⁶⁸. Brak jest wystarczającej liczby długoterminowych obserwacji potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo LGCP^{64,66,69}.

Wyłączenie dwunastniczo-krętnicze z pojedynczym zespoleniem z rękawową resekcją żołądka (ang. *single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy SADI-S*)

SADI-S jest modyfikacją klasycznego BPD-DS, technicznie łatwiejszą operacją przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności obserwowanej w BPD-DS^{70,71}. Procedura jest analogiczna do BPD-DS, z tą różnicą, że eliminowana jest odnoga przewodu pokarmowego, a kanał wspólny z 200 cm wydłużony zostaje do 300 cm (rycina 6.)⁷¹. SADI jest procedurą bezpieczną i szybszą do wykonania, ponadto zapewnia dobre wyniki w utracie masy ciała u pacjentów i mniej powikłań metabolicznych⁷². SADI może być również rozważana jako drugi etap po SG lub po nieskutecznym zabiegu SG⁷³. SADI jest procedurą wykonywaną tylko w ramach badań klinicznych i nie zaleca się szerszego rozpowszechniania procedury dopóki nie będą dostępne wieloośrodkowe randomizowane badania długoterminowe⁷².



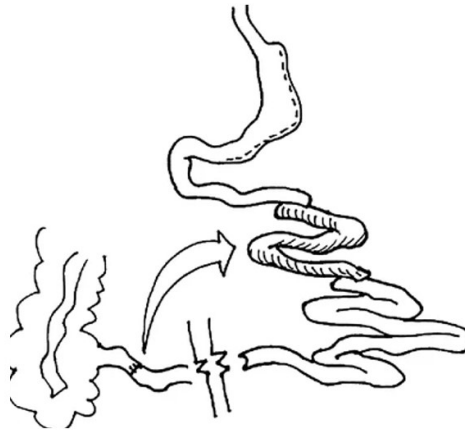
Rycina 6. (A) BPD-DS. Jelito cienki ulega podziałowi na dwie odnogi: pokarmową i żółciowo-trzustkową, natomiast w SADI-S (B) eliminowana została odnoga pokarmowa, w konsekwencji wydłużony został kanał wspólny⁷⁰

Przełożenie jelitowe (ang. *ileal interposition*)

Przełożenie jelitowe w połączeniu z SG jest nowatorską procedurą, która zapewnia poprawę metabolizmu i redukcję masy ciała bez powodowania znacznego złego wchłaniania⁷⁴. Koopmans w 1982 roku pierwszy raz opisał tę technikę na modelu szczurzym⁷⁵.

Zabieg polega na wycięciu 100 cm odcinka jelita krętego w odległości 30 cm dystalnie od zastawki krętniczo-kątniczej. Proksymalny odcinek jelita

czego przecięto 15 cm dystalnie od więzadła Treiza i w miejsce przecięcia wstawiono wycięty wcześniej fragment jelita krętego (rycina 7.). W wyniku transpozycji dochodzi do wczesnego pobudzenia jelita krętego przez niestrawione składniki odżywcze i uwolnienia anoreksogennych peptydów takich jak PYY i GLP-1. Niski poziom greliny, hormonu oreksygennego, osiągnięto przez wykonanie SG, która stanowi element restrykcyjny procedury. W konsekwencji dochodzi do zmniejszonego spożycia pokarmu i utraty masy ciała u pacjentów⁷⁶⁻⁷⁸. Przełożenie jelitowe może być również potencjalną metodą leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2⁷⁴. Konieczne są dalsze, długoterminowe badania obejmujące większą grupę pacjentów^{74,77}.



Rycina 7. Rękawowa resekcja żołądka z przełożeniem jelitowym⁷⁶

6. Endoskopowe metody leczenia otyłości

Balon żołądkowy (ang. intragastric balloon IGB)

Nie ma dowodów na skuteczność terapii z IGB, jako metody długoterminowej utraty masy ciała. Dotychczas zaobserwowano krótkoterminową utratę masy ciała u pacjentów leczonych z IGB. Przypuszcza się, że mogą być wykorzystany w celu wspomaganie modyfikacji stylu życia u pacjentów z umiarkowaną otyłością, którzy nie kwalifikują się do operacji bariatrycznej oraz u pacjentów chorujących na ekstremalną otyłość, w celu przygotowania ich do operacji bariatrycznej⁷⁹⁻⁸¹.

7. Podsumowanie

Obserwowane w ostatnich latach gwałtowne zwiększanie się odsetka populacji chorującej na otyłość jest zjawiskiem wysoce niepokojącym. Otyłość wiąże się z wieloma chorobami współistniejącymi i powoduje znaczne zmniejszenie jakości i długości życia pacjentów. Ze względu na jej cywilizacyjny charakter otyłości, ostatnie lata to czas intensywnych poszukiwań skutecznych metod terapeutycznych. W przypadku otyłości ciężkiej standardowe leczenie zachowawcze nie przynosi zadowalających efektów, dlatego szansą dla chorych stały się operacje bariatryczne. Jednymi z najczęściej wykonywanych operacji bariatrycznych są: resekcja rękawowa żołądka oraz wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux-en-Y. Skuteczność i bezpieczeństwo tych metod zostały szeroko zbadane i są one jednymi z najczęściej przeprowadzanych operacji bariatrycznych. Wysoki poziom skuteczności został udowodniony m.in. dla operacji wyłączenia żółciowo-trzustkowego z ominięciem dwunastnicy, jednakże dalsze badania powinny zostać ukierunkowane na zwiększenie bezpieczeństwa tej metody.

W celu poprawienia jakości życia pacjentów bariatrycznych, u których standardowe metody chirurgii bariatrycznej nie przyniosły oczekiwanego efektu konieczne jest rozwinięcie technik, które charakteryzuje brak wystarczającej liczby dotychczasowych badań prospektywnych. Szersze zbadanie m.in. laparoskopowej plikacji krzywizny większej żołądka i przełożenia jelitowego mogłyby spowodować wprowadzenie tych metod do praktyki klinicznej. W przyszłych badaniach należy zwrócić szczególną uwagę na możliwości metod bariatrycznych do modulowania osi hormonalnych związanych z uczuciem głodu i sytości, a także jednoczesne chirurgiczne leczenie otyłości i wtórnie pojawiających się chorób współistniejących.

Referencje

1. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2014;24(1):42-55. doi:10.1007/s11695-013-1079-8
2. Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019;92:26-36. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.012

3. Weir CB, Jan A. *BMI Classification Percentile And Cut Off Points.*; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31082114>
4. Sylwia Rynkowska, Małgorzata Tapolska, Maciej Owecki. Epidemiologia Otyłości W Polsce I Na Świecie Epidemiology of Obesity in Poland and in the World. *Postępy Biol Komórki*. 2019;46(3):235-242.
5. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *QJM An Int J Med*. 2018;111(7):437-443. doi:10.1093/qjmed/hcx152
6. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2004;292(14):1724-1737. doi:10.1001/jama.292.14.1724
7. Cheng J, Gao J, Shuai X, Wang G, Tao K. The comprehensive summary of surgical versus non-surgical treatment for obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2016;7(26):39216-39230. doi:10.18632/oncotarget.9581
8. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-2693. doi:10.1056/NEJMoa035622
9. Martins C, Strømme M, Stavne OA, Nossum R, Mårvik R, Kulseng B. Bariatric surgery versus lifestyle interventions for morbid obesity - Changes in body weight, risk factors and comorbidities at 1 year. *Obes Surg*. 2011;21(7):841-849. doi:10.1007/s11695-010-0131-1
10. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234. doi:10.1111/joim.12012
11. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res*. 2016;118(11):1844-1855. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307591
12. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-752. doi:10.1056/NEJMoa066254

13. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 1991;115(12):956-961. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1952493>
14. Saltzman E, Anderson W, Apovian CM, et al. Criteria for Patient Selection and Multidisciplinary Evaluation and Treatment of the Weight Loss Surgery Patient. *Obes Res.* 2005;13(2):234-243. doi:10.1038/oby.2005.32
15. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. *JAMA.* 2020;324(9):879. doi:10.1001/jama.2020.12567
16. Armstrong SC, Bolling CF, Michalsky MP, et al. Pediatric Metabolic and Bariatric Surgery: Evidence, Barriers, and Best Practices. *Pediatrics.* 2019;144(6). doi:10.1542/peds.2019-3223
17. Haywood C, Sumithran P. Treatment of obesity in older persons—A systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(4):588-598. doi:10.1111/obr.12815
18. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10):1822-1832. doi:10.1007/s11695-015-1657-z
19. Janik MR, Stanowski E, Paśnik K. Present status of bariatric surgery in Poland. *Videosurgery Other Miniinvasive Tech.* 2016;1:22-25. doi:10.5114/wiitm.2016.58742
20. Pardela M, Wiewióra M, Sitkiewicz T, Wylezoł M. The progress in bariatric surgery. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56 Suppl 6:35-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16340037>
21. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ.* 2014;349(aug27 9):g3961-g3961. doi:10.1136/bmj.g3961
22. Nguyen NT, Masoomi H, Magno CP, Nguyen X-MT, Laugenour K, Lane J. Trends in Use of Bariatric Surgery, 2003–2008. *J Am Coll Surg.* 2011;213(2):261-266. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.030

23. Medical Advisory Secretariat. *Bariatric Surgery: An Evidence-Based Analysis*. Vol 5.; 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074460><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3382415>
24. Steenackers N, Vanuytsel T, Augustijns P, et al. Adaptations in gastrointestinal physiology after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(3):225-237. doi:10.1016/S2468-1253(20)30302-2
25. Lainas P, Derienne J, Dammaro C, Schoucair N, Devaquet N, Dagher I. Single-port Laparoscopic Surgery for the Treatment of Severe Obesity: Review and Perspectives. *Obes Surg*. 2020;30(7):2781-2790. doi:10.1007/s11695-020-04620-2
26. Climaco K, Ahnfeldt E. Laparoscopic Vertical Sleeve Gastrectomy. *Surg Clin North Am*. 2021;101(2):177-188. doi:10.1016/j.suc.2020.12.015
27. Benaiges D. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11804. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11804
28. Felberbauer FX, Langer F, Shakeri-Manesch S, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy as an Isolated Bariatric Procedure: Intermediate-Term Results from a Large Series in Three Austrian Centers. *Obes Surg*. 2008;18(7):814-818. doi:10.1007/s11695-008-9483-1
29. Ren CJ, Patterson E, Gagner M. Early Results of Laparoscopic Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch: A Case Series of 40 Consecutive Patients. *Obes Surg*. 2000;10(6):514-523. doi:10.1381/096089200321593715
30. Kissane NA, Pratt JSA. Medical and surgical treatment of obesity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(1):11-25. doi:10.1016/j.bpa.2011.01.001
31. Popescu A-L, Ionița-Radu F, Jinga M, Gavrilă A-I, Săvulescu F-A, Fierbințeanu-Braticevici C. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *Rom J Intern Med*. 2018;56(4):227-232. doi:10.2478/rjim-2018-0019

32. Andalib A, Aminian A. Sleeve Gastrectomy and Diabetes: Is Cure Possible? *Adv Surg.* 2017;51(1):29-40. doi:10.1016/j.yasu.2017.03.003
33. Ingram M-C, Wulkan ML, Lin E. Technical review: Vertical sleeve gastrectomy in adolescents. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(1):150886. doi:10.1016/j.sempedsurg.2020.150886
34. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc.* 2010;24(5):1005-1010. doi:10.1007/s00464-009-0715-9
35. Albaugh VL, Abumrad NN. Surgical treatment of obesity. *F1000Research.* 2018;7:617. doi:10.12688/f1000research.13515.1
36. Baker MK, Byrne TK, Feldmann ME. Surgical Treatment of Obesity. *Prim Care Clin Off Pract.* 2009;36(2):417-427. doi:10.1016/j.pop.2009.01.001
37. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online August 8, 2014. doi:10.1002/14651858.CD003641.pub4
38. Nudel J, Sanchez VM. Surgical management of obesity. *Metabolism.* 2019;92:206-216. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.002
39. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Hüttl TP, Tigges H, Mann O, Sauerland S. Bariatric Surgery. *Dtsch Arztebl Int.* Published online May 20, 2011. doi:10.3238/arztebl.2011.0341
40. van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev.* 2017;18(1):68-85. doi:10.1111/obr.12467
41. Chambers AP, Smith EP, Begg DP, et al. Regulation of gastric emptying rate and its role in nutrient-induced GLP-1 secretion in rats after vertical sleeve gastrectomy. *Am J Physiol Metab.* 2014;306(4):E424-E432. doi:10.1152/ajpendo.00469.2013
42. Beitner M, Kurian MS. Laparoscopic adjustable gastric banding. *Abdom Imaging.* 2012;37(5):687-689. doi:10.1007/s00261-012-9864-8

43. Ceelen W, Walder J, Cardon A, et al. Surgical Treatment of Severe Obesity With a Low-Pressure Adjustable Gastric Band. *Ann Surg.* 2003;237(1):10-16. doi:10.1097/00000658-200301000-00002
44. Lee CW, Kelly JJ, Wassef WY. Complications of bariatric surgery. *Curr Opin Intern Med.* 2008;7(1):37-44. doi:10.1097/MOG.0b013e3282f094b5
45. Chakravarty PD, McLaughlin E, Whittaker D, et al. Comparison of laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) with other bariatric procedures; a systematic review of the randomised controlled trials. *Surg.* 2012;10(3):172-182. doi:10.1016/j.surge.2012.02.001
46. Koh CY, Inaba CS, Sujatha-Bhaskar S, Hohmann S, Ponce J, Nguyen NT. Laparoscopic Adjustable Gastric Band Explantation and Implantation at Academic Centers. *J Am Coll Surg.* 2017;225(4):532-537. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.015
47. Requarth JA. Long-term Morbidity Following Jejunioileal Bypass. *Arch Surg.* 1995;130(3):318. doi:10.1001/archsurg.1995.01430030088018
48. Singh D, Laya AS, Clarkston WK, Allen MJ. Jejunioleal bypass: A surgery of the past and a review of its complications. *World J Gastroenterol.* 2009;15(18):2277. doi:10.3748/wjg.15.2277
49. Sudan R, Jacobs DO. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Clin North Am.* 2011;91(6):1281-1293. doi:10.1016/j.suc.2011.08.015
50. Marceau P, Biron S, Marceau S, et al. Long-Term Metabolic Outcomes 5 to 20 Years After Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg.* 2015;25(9):1584-1593. doi:10.1007/s11695-015-1599-5
51. Van Hee RHGG. Biliopancreatic Diversion in the Surgical Treatment of Morbid Obesity. *World J Surg.* 2004;28(5):435-444. doi:10.1007/s00268-004-7364-x
52. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic Diversion. *World J Surg.* 1998;22(9):936-946. doi:10.1007/s002689900497
53. Kolanowski J. Surgical treatment for morbid obesity. *Br Med Bull.* 1997;53(2):433-444. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a011621

54. Conner J, Nottingham JM. *Biliopancreatic Diversion With Duodenal Switch.*; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085340>
55. Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The Biliopancreatic Diversion with the Duodenal Switch: Results Beyond 10 Years. *Obes Surg.* 2005;15(3):408-416. doi:10.1381/0960892053576695
56. Marceau P, Hould F-S, Simard S, et al. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch. *World J Surg.* 1998;22(9):947-954. doi:10.1007/s002689900498
57. Risstad H, Søvik TT, Engström M, et al. Five-Year Outcomes After Laparoscopic Gastric Bypass and Laparoscopic Duodenal Switch in Patients With Body Mass Index of 50 to 60. *JAMA Surg.* 2015;150(4):352. doi:10.1001/jamasurg.2014.3579
58. Rutledge R, Kular K, Manchanda N. The Mini-Gastric Bypass original technique. *Int J Surg.* 2019;61:38-41. doi:10.1016/j.ijso.2018.10.042
59. Rutledge R. The Mini-Gastric Bypass: Experience with the First 1,274 Cases. *Obes Surg.* 2001;11(3):276-280. doi:10.1381/096089201321336584
60. Wang F-G, Yan W-M, Yan M, Song M-M. Outcomes of Mini vs Roux-en-Y gastric bypass: A meta-analysis and systematic review. *Int J Surg.* 2018;56:7-14. doi:10.1016/j.ijso.2018.05.009
61. Musella M, Apers J, Rheinwalt K, et al. Efficacy of Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes Mellitus Remission: the Role of Mini Gastric Bypass/One Anastomosis Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy at 1 Year of Follow-up. A European survey. *Obes Surg.* 2016;26(5):933-940. doi:10.1007/s11695-015-1865-6
62. Wang F-G, Yu Z-P, Yan W-M, Yan M, Song M-M. Comparison of safety and effectiveness between laparoscopic mini-gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(50):e8924. doi:10.1097/MD.00000000000008924
63. Kermansaravi M, Shahmiri SS, DavarpanahJazi AH, et al. One Anastomosis/Mini-Gastric Bypass (OAGB/MGB) as Revisional Surgery Following Primary Restrictive Bariatric Procedures: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2021;31(1):370-383. doi:10.1007/s11695-020-05079-x

64. Meyer HHG, Riauka R, Dambrauskas Z, Mickevicius A. The effect of surgical gastric plication on obesity and diabetes mellitus type 2: a systematic review and meta-analysis. *Videosurgery Other Miniinvasive Tech.* 2021;16(1):10-18. doi:10.5114/wiitm.2020.97424
65. Talebpour M, Amoli BS. Laparoscopic Total Gastric Vertical Plication in Morbid Obesity. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2007;17(6):793-798. doi:10.1089/lap.2006.0128
66. Skrekas G, Antiochos K, Stafyla VK. Laparoscopic Gastric Greater Curvature Plication: Results and Complications in a Series of 135 Patients. *Obes Surg.* 2011;21(11):1657-1663. doi:10.1007/s11695-011-0499-6
67. Fried M, Dolezalova K, Buchwald JN, McGlennon TW, Sramkova P, Ribaric G. Laparoscopic Greater Curvature Plication (LGCP) for Treatment of Morbid Obesity in a Series of 244 Patients. *Obes Surg.* 2012;22(8):1298-1307. doi:10.1007/s11695-012-0684-2
68. Park YH, Kim SM. Short-Term Outcomes of Laparoscopic Greater Curvature Plication and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Patients with a Body Mass Index of 30 to 35 kg/m². *Yonsei Med J.* 2017;58(5):1025. doi:10.3349/ymj.2017.58.5.1025
69. Kumar N. Gastric Plication. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017;27(2):257-265. doi:10.1016/j.giec.2016.12.003
70. Pereira SS, Guimarães M, Almeida R, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS) and single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S) result in distinct post-prandial hormone profiles. *Int J Obes.* 2019;43(12):2518-2527. doi:10.1038/s41366-018-0282-z
71. Sánchez-Pernaute A, Herrera MÁR, Ferré NP, et al. Long-Term Results of Single-Anastomosis Duodeno-ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy (SADI-S). *Obes Surg.* 2022;32(3):682-689. doi:10.1007/s11695-021-05879-9
72. Sánchez-Pernaute A, Rubio MÁ, Pérez Aguirre E, Barabash A, Cabrerizo L, Torres A. Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy: metabolic improvement and weight loss in first 100 patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(5):731-735. doi:10.1016/j.soard.2012.07.018

73. Andalib A, Bouchard P, Alamri H, Bougie A, Demyttenaere S, Court O. Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S): short-term outcomes from a prospective cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(2):414-424. doi:10.1016/j.soard.2020.09.015
74. Kota S, Ugale S, Gupta N, Naik V, Kumar KVSH, Modi K. Ileal interposition with sleeve gastrectomy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(4):589. doi:10.4103/2230-8210.98017
75. Koopmans HS, Sclafani A, Fichtner C, Aravich PF. The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH-obese rats. *Am J Clin Nutr.* 1982;35(2):284-293. doi:10.1093/ajcn/35.2.284
76. Boza C, Gagner M, Devaud N, Escalona A, Muñoz R, Gandarillas M. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal transposition (SGIT): A new surgical procedure as effective as gastric bypass for weight control in a porcine model. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1029-1034. doi:10.1007/s00464-007-9685-y
77. Payab M, Hasani-Ranjbar S. Ileal interposition surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus-pros and cons. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;14(1):77. doi:10.1186/s40200-015-0202-x
78. DePaula AL, Stival AR, Halpern A, Vencio S. Surgical Treatment of Morbid Obesity: Mid-term Outcomes of the Laparoscopic Ileal Interposition Associated to a Sleeve Gastrectomy in 120 Patients. *Obes Surg.* 2011;21(5):668-675. doi:10.1007/s11695-010-0232-x
79. Saber AA, Shoar S, Almadani MW, et al. Efficacy of First-Time Intra-gastric Balloon in Weight Loss: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg.* 2017;27(2):277-287. doi:10.1007/s11695-016-2296-8
80. Dumonceau J-M. Evidence-based Review of the Bioenterics Intra-gastric Balloon for Weight Loss. *Obes Surg.* 2008;18(12):1611-1617. doi:10.1007/s11695-008-9593-9
81. Fernandes MA, Atallah ÁN, Soares B, et al. Intra-gastric balloon for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online January 24, 2007. doi:10.1002/14651858.CD004931.pub2

NOWOCZESNE METODY ŻYWIENIA I NAWADNIANIA OKOŁOOPERACYJNEGO W CHIRURGII OGÓLNEJ

Hanna Porwolik, Julia Wnuk, Marcin Borzęcki, Karol Żmudka

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

Abstrakt: W chirurgii XX w. standardem przed planowaną operacją był zakaz spożywania pokarmów w okresie 6-12 godzin przed i nawet kilka dni po operacji, co bardzo negatywnie wpływało na stan pacjenta podczas zabiegu oraz w okresie rekonwalescencji. Prawidłowe odżywienie poprawia gojenie ran, funkcję mięśni i zmniejsza ryzyko posocznicy. W pracy opisano nowoczesne podejścia do żywienia i nawadniania pacjenta w okresie przed planowaną operacją, jak i okołoperacyjnym oraz autorzy pokazali pozytywne skutki wynikające z tej praktyki. Protokół ERAS zaleca podawanie doustnych napojów węglowodanowych na 2 – 3 godziny przed operacją, których skład i efekty działania zostały przeanalizowane w niniejszym rozdziale. Udowodniono w badaniach naukowych, że przed planowaną operacją chirurgiczną wystarcza tylko 6 godzinna przerwa w przyjmowaniu pokarmów stałych i 2 godzinna przerwa w przyjmowaniu płynów klarownych. W nowoczesnej chirurgii bardzo dużą uwagę zwraca się na jak najszybszy powrót po operacji do żywienia doustnego. Celem pracy jest przedstawienie prawidłowego odżywiania i nawadniania w okresie okołoperacyjnym.

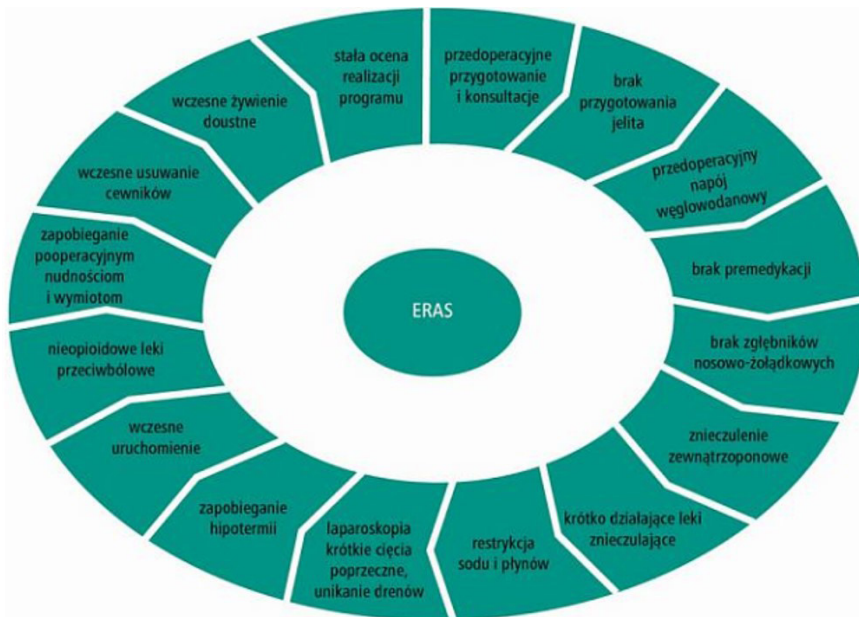
Słowa kluczowe: żywienie, nawadnianie, chirurgia, doustne suplementy pokarmowe, operacja

Abstract: Surgeries in the 20th century, required to stop consuming food in the period of 6-12 hours before the planned surgery and even a few days after the surgical intervention, which had detrimental effect on the patient's condition during the surgery and reconvalescence. Proper nutrition improves wound healing, muscle function and reduces sepsis. The paper describes modern approaches to nutrition and hydration of the patient in the preoperative and perioperative period. The authors showed the positive effects of this practice. The ERAS protocol recommends drinking carbohydrate drinks 2-3 hours before surgery, the composition and effects of which have been analyzed in this chapter. In research it has been proven that before a planned surgical operation, only a 6-hour break in the consumption of solid food and a 2-hour break in the intake of clear liquids is sufficient. In modern surgery, great attention is paid to returning to oral nutrition as soon as possible after surgery. The main aim in this dissertation is to present proper nutrition and hydration in the perioperative period.

Keywords: nutrition, irrigation, surgery, oral nutritional supplements, operation

1. Wprowadzenie

W chirurgii XX w. standardem przed planowaną operacją chirurgiczną był zakaz spożywania pokarmów w okresie 6 - 12 godzin przed operacją i kilka dni po operacji, aż do ustąpienia niedrożności jelit, co niekorzystnie wpływało na wyniki leczenia pooperacyjnego. Już 24 godziny głodowania powodują zmiany w metabolizmie organizmu, w tym zwiększoną oporność na insulinę i osłabienie funkcji mięśni¹. Praktyka ta była szczególnie niebezpieczna dla pacjentów chorych na cukrzycę². Dodatkowo niekorzystnie na stan pacjenta wpływało przewodnienie, przed jaki i w trakcie operacji. Obecnie zaleca się optymalizację podaży płynów, co skutkuje zmniejszeniem powikłań okołoperacyjnych o 50%³. Dzięki licznym badaniom naukowym, w XXI w. diametralnie zmieniło się podejście do żywienia i nawadniania w chirurgii jamy brzusznej. Obecnie zaleca się przestrzeganie protokołu ERAS (protokół kompleksowej opieki okołoperacyjnej dla poprawy wyników leczenia – ang. *Enhanced Recovery After Surgery*), który stanowi współczesne postępowanie w opiece okołoperacyjnej. Najważniejsze cele tego protokołu zostały wymienione na rycinie 1⁴. Naukowcy udowodnili, że zastosowanie podczas operacji protokołu ERAS przynosi korzyści w stanach nagłych



Rycina 1. Koło ERAS⁴

oraz podczas planowych zabiegów⁵. Kolejne ważne wyzwanie w okresie okołoperacyjnym stanowi prawidłowa gospodarka wodno-elektrolitowa, która jest zachwiana u nawet 56% chorych, a u 17% z tych chorych stanowi powikłania pooperacyjne wymagające leczenia. Niestety, często lekceważona jest prawidłowa płynoterapia dostosowywana i weryfikowana do indywidualnych potrzeb pacjenta⁶.

2. Żywniowe przygotowanie pacjenta do planowanej operacji

Pacjent przed planowaną operacją powinien być jak najlepiej odżywiony, ponieważ na podstawie jego stanu odżywienia lekarze decydują o wdrożeniu leczenia żywieniowego lub interwencji żywieniowej przed operacją. Leczenie żywieniowe może być podawane dojelitowo, dożylnie lub w sposób mieszany. Jeśli to tylko możliwe stosuje się żywienie dojelitowe, które jest najbardziej zbliżone do fizjologicznego sposobu żywienia (przeciwwskazania do jego stosowania to m. in. niedrożności, niedokrwienie jelit lub ciężki wstrząs). Szczególną grupę stanowią pacjenci z chorobą nowotworową, gdyż 20% - 70% z nich jest niedożywiona, zwłaszcza chorzy na nowotwory przewodu pokarmowego. Osobom z grupy ryzyka, niedożywionym pacjentom oraz chorym na nowotwory złośliwe przed dużą operacją w obrębie jamy brzusznej zaleca się leczenie żywieniowe przez dwa tygodnie, nawet gdyby z tego powodu zabieg musiały być przesunięty. Dodatkowo powinni oni przyjmować dostne suplementy pokarmowe (*oral nutritional supplements* – ONS) przez 5 – 7 dni przed zabiegiem o charakterze immunomodulującym⁷, zawierające kwasy tłuszczowe ω -3 i argininę oraz nukleotydy⁷⁻¹⁰. Preparaty te poprzez dostarczanie argininy zapobiegają występowaniu jej niedoboru, który może wystąpić po urazie chirurgicznym oraz poprawiają gojenie się ran, gdyż w wyniku jej metabolizmu za pośrednictwem arginazy - 1 dochodzi do zwiększenia produkcji poliamin¹¹. Badania udowodniły, że stosowanie ONS przed przyjęciem do szpitala istotnie zmniejsza utratę masy ciała u pacjentów poddanych operacji dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz całkowitej gastrektomii (natomiast w przypadku dystalnej gastrektomii ONS nie ma takiego wpływu)^{12,13}.

2.1. Żywnienie bezpośrednio przed operacją

Według najnowszych zaleceń przed operacją maksymalnie skraca się czas głodzenia chorego¹⁴. Minimalizacja okresu głodzenia pacjenta jest szczególnie ważna w przypadku chorych na cukrzycę, dlatego w miarę możliwości powinno się ich operować w godzinach rannych, aby maksymalnie skrócić okres, w którym pacjent jest na czczo². Uważa się, że wystarcza tylko 6 godzinna przerwa w przyjmowaniu pokarmów stałych i 2 godzinna w przyjmowaniu płynów klarownych. Wyjątek do tych zaleceń stanowi zaawansowana ciąża i refluks żołądkowo - przełykowy. Protokół ERAS zaleca podawanie doustnych napojów węglowodanowych w objętości 200 – 400 ml na 2 – 3 godziny przed operacją oraz co godzinę 200 ml, w przypadku gdy zabieg się opóźnia aż do 2 godzin przed zabiegiem¹⁴. Osobom, u których podaż płynów doustnych jest niemożliwa należy podawać dożylnie płyny izotoniczne krystaloidów.

2.2. Nawadnianie przed operacją

Zabieg chirurgiczny powoduje zachwianie homeostazy organizmu. W celu zmniejszenia skutków tego procesu zachodzi szereg reakcji np. dochodzi do uwolnienia hormonów katabolicznych i mediatorów zapalnych, aby zatrzymać sód i wodę w organizmie, co jest niezbędne do utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi oraz dostarczenie substratów niezbędnych do funkcjonowania komórek organizmu. Krew zostaje przemieszczona z narządów mniej ważnych np. jelit, skóry czy mięśni do miejsc, w których tlen jest niezbędny do przeżycia organizmu, np. serca, mózgu czy nerek. Procesy te udowadniają, że prawidłowe nawadnianie jest szczególnie ważne w okresie okołoperacyjnym. By zapobiec odwodnieniu organizmu, należy kilka godzin przed operacją rozpocząć doustne podawanie płynów w postaci wody lub przemysłowych diet pitnych (wyjątek stanowią zabiegi w górnym odcinku przewodu pokarmowego)⁶. Osobom, u których podaż płynów doustnych jest niewystarczająca należy podawać dożylnie płyny izotoniczne krystaloidów. Wypełniają one nie tylko przestrzeń wewnątrznaczyniową, ale także pozanaczyniową (około 75% przetoczonych płynów trafia do przestrzeni pozanaczyniowej nie mając wpływu na ilość krążącej krwi i powodując obrzęki).¹⁵. Działanie to ma na celu utrzymanie organizmów w stanie jak najbardziej zbliżonym do euwolemii z wyrównanymi zaburzeniami elektrolitowymi, inicjację procesów metabolicznych oraz wydzielenie insuliny¹⁴.

2.3. Przygotowanie jelit do operacji

Dawniej stosowano mechaniczne przygotowanie jelita przed każdym zabiegiem resekcyjnym w obrębie jelita grubego. Miało ono chronić pacjentów przed wystąpieniem nieszczelności zespolenia rozwoju, ropni wewnątrzbrzusznych, przetok, zakażenia miejsca operowanego lub zgonu¹². Praktyka ta jednak wiąże się z odwodnieniem i zmianami w równowadze elektrolitowej, zwłaszcza u osób starszych. Dodatkowo powoduje zmniejszenie stężenia protokolagenu i stężenia TGF - β w ścianie jelit, a przez to wpływa niekorzystnie na gojenie się zespoliń i może wydłużać pobyt pacjenta w szpitalu¹⁶. Metaanaliza wykazała, że praktyka ta nie przynosi żadnych korzyści, wyjątek stanowi konieczność wyłonienia ileostomii odbarczającej, niska przednia resekcja odbytnicy, technika endoskopowa - *transanal endoscopic microsurgery* oraz hybrydowa technika - *transanal total mesorectal excision*^{16,17}. Obecnie zamiast mechanicznego przygotowania jelita zaleca się stosowanie diety ubogoresztkowej przez 3 - 4 dni przed operacją, a jeśli osmotyczne przygotowanie jelita jest konieczne należy je robić przez 3 - 4 dni przed operacją, stosując 1l płynów na dobę⁶.

3. Doustne suplementy pokarmowe

ONS to specjalna kategoria żywności medycznej służąca żywieniowemu wsparciu pacjentów niedożywionych lub zagrożonych niedożywieniem, które muszą być zgodne z dyrektywą Unii Europejskiej 1999/21/EC 25.03.1999. Wyróżnia się standardowe preparaty (odzwierciedlające skład i proporcję standardowej diety) oraz preparaty specjalne (ich skład jest dostosowany do potrzeb żywieniowy pacjentów z określonym schorzeniem)¹⁸. Co ciekawe płynne ONS nie ograniczają ilości przyjmowanego pokarmu, dzięki czemu skutecznie zwiększają całkowite spożycie energii oraz składników odżywczych. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających zmniejszony apetyt, który często występuje u osób niedożywionych¹⁹. Podawanie napoju węglowodanowego, na krótko przed planowaną operacją chirurgiczną zmniejsza glikemię, insulinooporność i insulinemię po operacji²⁰. Ponadto obserwuje się wzrost CRP podczas operacji, jednak podawanie białka serwatkowego (które jest zawarte również w ONS) znacznie zmniejsza ten wzrost²¹. W tabeli 1. przedstawiono porównanie pod względem wartości energetycznej, zawartości tłuszczu, węglowodanów i białka standardowe produkty ONS najbardziej dostępne na polskim rynku, po które najczęściej sięgają pacjenci przed operacją. Autorzy przeanalizowali skład produktów przedstawionych

w tabeli porównując 1 porcję danego produktu (1 porcja tj. jedna butelka lub 1 saszetka do sporządzania roztworu). Najwięcej węglowodanów (aż 40 g) oraz najwyższą kaloryczność (400 kcal) dostarcza Nestle Resource 2.0+ Fibre²², natomiast najwięcej białka, aż 19 g dostarcza Nestle Resource Protein²³.

Tabela 1. Porównanie standardowych napojów węglowodanowych najbardziej dostępnych na polskim rynku pod względem zawartości poszczególnych składników w 1 porcji produktu (1 butelka lub 1 saszetka do sporządzania roztworu)²²⁻²⁷

| Nazwa produktu | Olimp Nutramil complex® Protein | Nutricia Nutridrink | Nutricia Nutri-drink Protein | Fresubin Energy Drink | Nestle Resource 2.0+ Fibre | Nestle Resource Protein |
|----------------------|---------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------|
| Wartość energetyczna | 1254 kJ/ 300 kcal | 1256 kJ/ 300 kcal | 1256 kJ/ 300 kcal | 1260 kJ/ 300 kcal | 1670 kJ/ 400 kcal | 1054 kJ/ 250 kcal |
| Tłuszcz | 10,7 g | 11,6 g | 18,8 g | 11,6 g | 17,4 g | 7 g |
| Węglowodany | 32,2 g | 37,13 g | 30,5 g | 37,6 g | 40 g | 28 g |
| Białko | 18,8 g | 12 g | 18 g | 11,2 g | 18 g | 19 g |

4. Nowoczesne podejście do nawadniania śródoperacyjnego

Zbyt duża, jak i zbyt mała ilość płynów dostarczana w dniu operacji oraz śródoperacyjnie wiąże się z negatywnymi skutkami. Dawniej pacjenci w dniu poważnego zabiegu dostawali ponad 6 litrów płynów, co skutkowało przyrostem masy ciała odzwierciedlającej obrzęk tkanek aż o 4 kg²⁸. Przewodnienie może zwiększyć ryzyko powikłań płucnych, posocznicy, uszkodzenia nerek, pogarsza też gojenie się ran oraz zwiększa prawdopodobieństwo niedrożności porażennej jelit. Podaż zbyt małej ilości płynów, może skutkować ostrym uszkodzeniem nerek^{29,30}. W przypadku wykonywania niewielkich zabiegów u pacjentów z małym ryzykiem powikłań operacyjnych, można rozważyć całkowite odstępianie od płynoterapii śródoperacyjnej, aby uniknąć niekorzystnego dla pacjenta przewodnienia. Jeśli nie ma takiej możliwości, należy podczas długotrwałych, wykonywanych metodą klasyczną operacji podawać maksymalnie 5 ml/kg mc./h, a w przypadku krótkotrwałych zabiegów, wykonywanych metodą laparo- lub endoskopową można ograniczyć nawet do 1 ml/kg mc./h¹⁵. Należy pamiętać, że jeśli dojdzie do ubytku objętości wyrzutowej >10% należy podać dodatkowo 200 - 250 ml płynów, by uzupełnić niedobory płynów³¹.

5. Żywienie po niepowikłanej operacji

Do niedawna chirurdzy uważali, że doustne przyjmowanie płynów lub składników odżywczych należy wprowadzić dopiero, gdy ustąpi niedrożność jelit, jednak skuteczność tej praktyki nie jest udowodniona w badaniach naukowych³². Kluczowym aspektem opieki pooperacyjnej jest maksymalne skrócenie postu po zabiegu oraz przywrócenie karmienia doustnego najszybciej, jak tylko to jest możliwe³³. Prawidłowy powrót perystaltyki całego przewodu pokarmowego po niepowikłanym zabiegu operacyjnym wynosi 48 - 72 godziny³⁰. Obecnie zaleca się jak najszybsze wprowadzenie żywienia doustnego, które lepiej zapewnia prawidłową podaż ilości kalorii, niż wsparcie żywieniowe³⁴. Prawidłowa podaż wystarczającej ilości energii i białka jest szczególnie ważna w okresie gojenia się ran i regeneracji po operacji, gdyż nasilona jest synteza białek ostrej fazy, białych krwinek fibroblastów, kolagenu i innych związków niezbędnych podczas tego procesu, czego efektem jest wzrost zapotrzebowania na energię, które może sięgać nawet 30 kcal/kg/dobę idealnej masy ciała, przy dziennym zapotrzebowaniu na azot równoważnym spożyciu białka w wysokości 1,5 g/kg idealnej masy ciała/na dobę³⁵. Dla porównania według Narodowego Centrum Edukacji Żywieniowej zdrowe osoby powinny przyjmować 0,9g białka/kg idealnej masy ciała/dobę³⁶, czyli zapotrzebowanie na białko wzrasta aż o 0,7 g/kg idealnej masy ciała. Wdrożenie żywienia dojelitowego jest przeciwwskazane, gdy występuje pooperacyjna niedrożność jelit w pierwszych dobach po zabiegu chirurgicznym, objawiająca się nudnościami, wymiotami, wzdęciami, bólem brzucha oraz brakiem gazów i stolca³⁰. Niestety, opóźnienie powrotu do normalnej diety wiąże się z częstszym występowaniem powikłań chirurgicznych, sercowych, oddechowych, infekcji oraz koniecznością reoperacji³⁷.

W XXI w. pojawiła się nawet nowa koncepcja żywieniowa po operacji, jest to żywienie kontrolowane przez pacjenta, czyli sposób żywienia, w którym pacjenci sami decydują o sposobie rozszerzania diety. Przynosi on bardzo korzystne rezultaty, gdyż skraca czas tolerancji regularnej diety oraz czas pobytu w szpitalu po operacji, dlatego jest zalecane w planowanej chirurgii małoinwazyjnej³⁸.

5.1. Inne metody żywienia niż doustnie

Składniki odżywcze można podawać dojelitowo lub pozajelitowo (dożylnie). W przypadku, gdy pacjent: doustnie przyjmuje mniej niż 60%

dziennego zapotrzebowania na energię przez dłużej niż 10 dni, jest niedożywiony lub przeżył rozległy zabieg z powodu choroby nowotworowej, wprowadzenie żywienia doustnego jest niemożliwe lub doustna podaż pokarmu jest niewystarczająca należy rozpocząć żywienie przez przewód pokarmowy. Żywienie takie można realizować poprzez podaż mieszanek przemysłowych do żołądka przez zgłębnik lub dojelitowo przy użyciu wlewu ciągłego. Do żołądkowo mieszanek można podawać w sposób ciągły lub metodą bolusów. Podawanie pokarmu w bolusie może wiązać się z zaleganiem w żołądku większej ilości niż 200 ml, wtedy należy nie podawać kolejnej porcji oraz ponownie sprawdzić ilość zalegającego pokarmu. Żywienie pozajelitowe, jest mniej korzystne niż żywienie dojelitowe, jednak wykorzystuje się je, gdy żywienie dojelitowe jest niemożliwe lub niewystarczające, np. u pacjentów z nasilonym katabolizmem, którzy przeszli rozległe operacje, wtedy mieszanek dostarcza się poprzez cewnik założony do żyły centralnej, co umożliwi całkowite zaspokojenie potrzeb żywieniowych pacjenta. W celu uzupełnienia niedostatecznej podaży substancji odżywczych przez przewód pokarmowy np. u pacjentów chorych na nowotwory, można pokarm podawać przez kaniulę założoną do żyły obwodowej^{10,39}.

5.2. Stosowanie doustnych suplementów diety i środków przeczyszczających

Autorzy rozdziału przeanalizowali prace naukowe, które udowodniły, że wczesne podawanie ONS po operacji jelita grubego, znacznie zmniejsza liczbę powikłań infekcyjnych, zapalenia płuc, powikłań przewodu pokarmowego. Wytyczne ERAS sugerują, że ONS powinno być rutynowo wprowadzone do żywienia pacjentów po operacji przewodu pokarmowego¹². ONS stanowią cenne źródło białka i energii, które są niezbędne do prawidłowej regeneracji organizmu po operacji oraz gojenia się ran. Zastosowanie środków przeczyszczających po dużej operacji chirurgicznej jamy brzusznej skutkuje wcześniejszym oddaniem stolca, niestety nie wpływają one na czas potrzebny do ustąpienia wzdęć⁴⁰.

5.3. Wpływ doustnej suplementacji na gojenie się rany pooperacyjnej

Prawidłowe gojenie się rany pooperacyjnej wymaga podaży odpowiedniej ilości aminokwasów, głównie glutaminy oraz argininy, które są niezbędne podczas syntezy kolagenu, przebiegu stanu zapalnego, aktywacji limfocytów T

oraz hormonów wzrostu⁴¹. U pacjentów chirurgicznych obserwuje się zwiększone zapotrzebowanie na witaminę C, a jej suplementacja poprzez zwiększenie poziomu tej witaminy w tkankach i osoczu zmniejszą stres oksydacyjny⁴². Badanie na szczurach udowodniło, że doustna podaż witaminy C zmniejsza powstawanie zrostów i poprawia gojenie się ran⁴³. Inne badanie podaje, że suplementacja witaminy C pacjentom bez niedoboru nie poprawia gojenia się ran, pomimo faktu, że składniki te odgrywają rolę w fizjologii tego procesu. Chorym z niedoborami można zalecić suplementowanie 1 - 3g/dobę argininy, 500 - 1000 mg/ dobę witaminy C i 0,3 - 0,57 g/kg/dzień w dawkach 10 - 15 g glutaminy⁴⁴.

6. Nawadnianie po niepowikłanym zabiegu operacyjnym

Sposób nawodnienia po niepowikłanej operacji zależy od miejsca operowanego. Pacjentom po resekcji w zakresie dolnego odcinka pokarmowego oraz operacji w obrębie górnego przewodu pokarmowego przeprowadzonej zgodnie z protokołem ERAS zaleca się w 1. dobie podaż wody lub przemysłowej diety pitnej natomiast od 1. doby pooperacyjnej można podawać inne napoje. Po resekcji w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego w 1. dobie pooperacyjnej rano warto podać filiżankę kawy, celem przyspieszenia powrotu perystaltyki. Odmienne postępowanie jest w przypadku operacji górnego piętra przewodu pokarmowego nie przebiegającej zgodnie z protokołem ERAS, wtedy należy od pierwszej doby wprowadzić żywienie dojelitowe, w celu dostarczenia składników odżywczych i wody zaczynając od 10 ml/h, a niedobory podaży doustnej lub dojelitowej należy uzupełniać dożylnie (ważna jest prawidłowa podaż elektrolitów)⁶.

7. Podsumowanie

Żywienie i nawadnianie w okresie okołoperacyjnym, dzięki licznym badaniom przeprowadzonym w XXI w. uległo diametralnej zmianie. Dawne dogmaty chirurgii nieoparte na badaniach naukowych zakazywały spożywania pokarmów przed operacją polegały na przewodnianiu pacjenta w trakcie operacji oraz nakazywały głódówki po operacji. Niekorzystne dla zdrowia oraz niekomfortowe dla pacjenta praktyki zostały zmienione. Obecnie zaleca się jak najlepsze odżywianie pacjenta w całym okresie okołoperacyjnym. Proces ten często zaczyna się dużo wcześniej niż na kilka dni przed operacją. Pacjentom, którzy są niedożywieni lub chorzy na nowotwory przewodu pokarmowego zaleca się 2 tygodnie przed operacją stosowanie ONS. Uważa się, że przed operacją chirurgiczną wystarczy tylko 6 godzin przerwy

w przyjmowaniu pokarmów stałych i 2. godziny w przyjmowaniu płynów klarownych. Protokół ERAS zaleca podawanie doustnych napojów węglowodanowych w objętości 200 – 400 ml na 2 – 3 godziny przed operacją oraz co godzinę 200 ml w przypadku, gdy zabieg się opóźnia, aż do 2. godzin przed zabiegiem. W trakcie operacji zaprzestano rutynowego podawania płynów i stosuje się je tylko gdy występuje taka potrzeba. Celem terapii jest wprowadzenie jak najszybciej po operacji żywienia doustnego, które jest najkorzystniejszą formą podaży pokarmów i najlepiej umożliwia pokrycie zapotrzebowania na energię i składniki odżywcze pacjenta. Chorem po niepowikłanej operacji w obrębie dolnego piętra przewodu pokarmowego i górnego piętra przewodu pokarmowego (gdy operacja była przeprowadzona zgodnie z protokołem ERAS) w pierwszej dobie po operacji można podawać wodę i ONS, a po pierwszej dobie również inne napoje. Nowoczesne podejście do żywienia i nawadniania w okresie okołoperacyjnym zmniejsza ilość powikłań oraz znacznie podnosi, jakość życia pacjentów w porównaniu do podejścia klasycznego.

Referencje

1. Herbert G, Perry R, Andersen HK, et al. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(7). doi:10.1002/14651858.CD004080.pub4
2. Opieka okołoperacyjna nad pacjentem z cukrzycą - Opieka okołoperacyjna - Intensywna terapia - Medycyna Praktyczna dla lekarzy. Accessed February 23, 2022. <https://www.mp.pl/oit/opieka-okolooperacyjna/216749,opieka-okolooperacyjna-nad-pacjentem-z-cukrzyca>
3. Kendrick J, Kaye A, Tong Y, et al. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(Suppl 1):S29. doi:10.4103/JOACP.JOACP_26_18
4. Protokół ERAS (enhanced recovery after surgery) - współczesna kompleksowa formuła opieki okołoperacyjnej dla poprawy wyników leczenia - Wytyczne - Medycyna Praktyczna - ERAS. Accessed February 13, 2022. <https://www.mp.pl/eras/wytyczne/126405,pro>

tokol-eras-enhanced-recovery-after-surgery-wspolczesna-kompleksowa-formula-opieki-okolooperacyjnej-dla-poprawy-wynikow-leczenia

5. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Bill V, Satyadas T. Meta-analysis of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols in Emergency Abdominal Surgery. *World J Surg.* 2020;44(5):1336-1348. doi:10.1007/S00268-019-05357-5/TABLES/4
6. Płynoterapia na oddziale chirurgii – zasady ogólne - strona 2 - Opieka okołoperacyjna - Płynoterapia - Medycyna Praktyczna dla lekarzy. Accessed February 23, 2022. <https://www.mp.pl/plynoterapia/opieka-okolooperacyjna/229198,plynoterapia-na-oddziale-chirurgii-zasady-ogolne,1>
7. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187-1196. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.017
8. Kłek S, Jarosz J, Kapała A, et al. Żywnienie drogą przewodu pokarmowego (żywnienie dojelitowe). *Nowotwory.* 2014;64(5):436-442. doi:10.5603/NJO.2014.0071
9. Maciej Matłok MJ. Dorosły pacjent przed zabiegiem chirurgicznym - Artykuły - Medycyna Rodzinna - Medycyna Praktyczna dla lekarzy. Accessed December 11, 2021. <https://www.mp.pl/medycynarodzinna/artykuly/176304,dorosly-pacjent-przed-zabiegiem-chirurgicznym>
10. Metody leczenia żywieniowego w chirurgii | Dieta i ruch - mp.pl. Accessed February 23, 2022. https://www.mp.pl/pacjent/dieta/diety/diety_w_chorobach/165492,metody-leczenia-zywieniowego-w-chirurgii
11. de Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomao A, Portari-Filho PE. Optimal timing for the initiation of enteral and parenteral nutrition in critical medical and surgical conditions. *Nutrition.* 2012;28(9):840-843. doi:10.1016/j.nut.2012.01.013
12. Williams DGA, Ohnuma T, Krishnamoorthy V, et al. Impact of early postoperative oral nutritional supplement utilization on clinical outcomes in colorectal surgery. *Perioper Med* 2020 91. 2020;9(1):1-9. doi:10.1186/S13741-020-00160-6

13. Hatao F, Chen KY, Wu JM, et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. *Langenbeck's Arch Surg.* 2017;402(2):203-211. doi:10.1007/S00423-016-1527-8/TABLES/8
14. Magdalena Pisarska, Mirosław Czuczwar, Michał Pędziwiatr WS. Podstawowe zasady protokołu opieki okołoperacyjnej ERAS - strona 2. Published 2020. <https://www.mp.pl/eras/wytyczne/224996,podstawowe-zasady-protokolu-opieki-okolooperacyjnej-eras,1>
15. Płynoterapia dla dociekliwych - okres okołoperacyjny - Chirurgia ogólna - Chirurgia - Medycyna Praktyczna dla lekarzy. Accessed February 10, 2022. <https://www.mp.pl/chirurgia/chirurgia-ogolna/222069,plynoterapia-dla-dociekliwych-okres-okolooperacyjny>
16. Brak przygotowania jelita - Wytyczne - Medycyna Praktyczna - ERAS. Accessed February 13, 2022. <https://www.mp.pl/eras/wytyczne/show.html?id=126408>
17. Nygren J, Thacker J, Carli F, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Rectal/Pelvic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg* 2012 372. 2012;37(2):285-305. doi:10.1007/S00268-012-1787-6
18. Doustne suplementy pokarmowe | Dieta i ruch - mp.pl. Accessed February 12, 2022. <https://www.mp.pl/pacjent/dieta/niedozywienie/110932,doustne-suplementy-pokarmowe>
19. Stratton RJ, Elia M. A review of reviews: A new look at the evidence for oral nutritional supplements in clinical practice. *Clin Nutr Suppl.* 2007;2(1):5-23. doi:10.1016/J.CLNU.2007.04.004
20. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr.* 1998;17(2):65-71. doi:10.1016/S0261-5614(98)80307-5
21. Perrone F, da-Silva-Filho AC, Adórno IF, et al. Effects of preoperative feeding with a whey protein plus carbohydrate drink on the acute phase response and insulin resistance. A randomized trial. *Nutr J.* 2011;10(1):66. doi:10.1186/1475-2891-10-66

22. Resource 2.0+Fibre | Nestlé Health Science. Accessed February 11, 2022. https://www.nestlehealthscience.pl/poradnik-zywienia-medycznego/produkty/resource/resource-2-0-fibre?gclid=Cj0KCQjAr5iQBhCsARIsAPcwROOdHdsa7bWRXNLik6Uou1Pxl1NUq4LLvOQ1RHa1gL3M86x_QWLVxeMaAooXEALw_wcB&gclidsrc=aw.ds
23. Resource Protein | Nestlé Health Science. Accessed February 11, 2022. https://www.nestlehealthscience.pl/poradnik-zywienia-medycznego/produkty/resource/resource-protein?gclid=Cj0KCQjAr5iQBhCsARIsAPcwRONW5Nvc5ZEHKifENjQVdNOs5MgAcvkqOyBSdi9bidGz9i4UfCpjoOkaAuW3EALw_wcB&gclidsrc=aw.ds
24. Olimp Nutramil Complex Protein - 6 Saszetek. Accessed February 11, 2022. https://olimpstore.pl/olimp-nutramil-complex-protein-6-saszetek-785?gclid=Cj0KCQjAr5iQBhCsARIsAPcwROOxwxBPc-c0zNKXhibenJlExDRx7RqhyzCCVAUCPeu48xwjifFRTkkaAndHEALw_wcB
25. Nutridrink - Produkty - Nutricia. Accessed February 11, 2022. <https://nutricia.pl/produkt/nutridrink>
26. Nutridrink Protein - Produkty - Nutricia. Accessed February 11, 2022. <https://nutricia.pl/produkt/nutridrink-protein>
27. Fresubin Energy DRINK (Neutralny) 4x200 ml | Fresubin. Accessed February 11, 2022. <https://www.mojfresubin.pl/produkt/fresubin-energy-drink-neutralny,1086.html>
28. Miller TE, Myles PS. Perioperative Fluid Therapy for Major Surgery. *Anesthesiology*. 2019;130(5):825-832. doi:10.1097/ALN.0000000000002603
29. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2263-2274. doi:10.1056/NEJMOA1801601/SUPPL_FILE/NEJMOA1801601_DISCLOSURES.PDF
30. Pooperacyjna niedrożność jelit | Gastrologia - mp.pl. Accessed February 18, 2022. <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/jelitocienkie/163897,pooperacyjna-niedroznosc-porazenna-jelit>

31. Płynoterapia dla dociekliwych - okres okołoperacyjny - strona 2 - Chirurgia ogólna - Chirurgia - Medycyna Praktyczna dla lekarzy. Accessed February 12, 2022. <https://www.mp.pl/chirurgia/chirurgia-ogolna/222069,plynoterapia-dla-dociekliwych-okres-okolooperacyjny,1>
32. Huang D, Sun Z, Huang J, Shen Z. Early enteral nutrition in combination with parenteral nutrition in elderly patients after surgery due to gastrointestinal cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13937. Accessed February 11, 2022. [/pmc/articles/PMC4613035/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2613035/)
33. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25(2):224-244. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.015
34. Nurkkala J, Lahtinen S, Ylimartimo A, et al. Nutrition delivery after emergency laparotomy in surgical ward: a retrospective cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(1):113-120. doi:10.1007/S00068-021-01659-3/TABLES/4
35. Abunnaja S, CuvIELLO A, Sanchez JA. Enteral and parenteral nutrition in the perioperative period: State of the art. *Nutrients*. 2013;5(2):608-623. doi:10.3390/nu5020608
36. Chwojnowska MIZ. Narodowe Centrum Edukacji Żywnościowej. Gov.pl. Accessed December 11 2021. <https://ncez.pzh.gov.pl/abc-zywienia/jakie-jest-dzienne-zapotrzebowanie-na-bialko/>.
37. Grass F, Schäfer M, Demartines N, Hübnermartin M. Normal Diet within Two Postoperative Days—Realistic or Too Ambitious? *Nutrients*. 2017;9(12). doi:10.3390/NU9121336
38. Kim HO, Kang M, Lee SR, Jung KU, Kim H, Chun HK. Patient-Controlled Nutrition After Abdominal Surgery: Novel Concept Contrary to Surgical Dogma. *Ann Coloproctol*. 2018;34(5):253. doi:10.3393/AC.2018.05.29
39. Seres DS, Valcarcel M, Guillaume A. Advantages of enteral nutrition over parenteral nutrition. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(2):157-167. doi:10.1177/1756283X12467564
40. Dudi-Venkata NN, Seow W, Kroon HM, et al. Safety and efficacy of laxatives after major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*. 2020;4(4):577. doi:10.1002/BJS5.50301

41. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5). doi:10.3390/IJMS20051119
42. Fukushima R, Yamazaki E. Vitamin C requirement in surgical patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(6):669-676. doi:10.1097/MCO.0B013E32833E05BC
43. Keleidari B, Mahmoudieh M, Bahrami F, Mortazavi P, Aslani RS, Toliyat SA. The effect of vitamin A and vitamin C on postoperative adhesion formation: A rat model study. *J Res Med Sci.* 2014;19(1):28. Accessed February 12, 2022. /pmc/articles/PMC3963320/
44. Mechanick JI. Practical aspects of nutritional support for wound-healing patients. *Am J Surg.* 2004;188(1):52-56. doi:10.1016/S0002-9610(03)00291-5

INNOWACJE W LECZENIU RAN – PRZEGLĄD WYBRANYCH NOWYCH TECHNIK I MATERIAŁÓW W ZAKRESIE OPRACOWYWANIA RAN

Wojciech Dobczyński¹, Eliza Barczyk¹, Joanna Bączyk¹, Anna Kozub¹

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt:

Ranę definiuje się jako przerwanie anatomicznej ciągłości tkanek lub ich uszkodzenie pod wpływem czynnika uszkadzającego. Mimo coraz lepszych procedur w zakresie aseptyki i antyseptyki, w dalszym ciągu obserwuje się wysoki odsetek powikłań - związanych z wydłużonym czasem gojenia się rany lub zakażeniem. Stąd też potrzeba wdrażania nowych materiałów oraz technik wykorzystywanych do opracowywania ran, co ma na celu poprawę jakości oraz tempa regeneracji uszkodzenia tkanek oraz zapobieganie infekcjom. Niniejsza praca stanowi przegląd innowacji związanych z leczeniem ran ostrych.

Słowa kluczowe: Chirurgia, rany, szwy, gojenie się.

Abstract:

A wound is defined as the breakage of the anatomical continuity or their filling under the damaging factor. Despite better procedures in the field of asepsis and antisepsis, in excess, after introducing a number, further-addiction to further introducing changes or introducing changes. New these now have new materials and a technique that requires repetition which improves the quality and new solutions, the work is a review of innovations related to the treatment of acute.

Keywords: Surgery, wounds, sutures, wound healing.

1. Wprowadzenie

Naruszenie integralności skóry, powierzchni błon śluzowych lub tkanek narządów prowadzi do powstania rany. Rany mogą być częścią procesu chorobowego, mieć etiologię przypadkową lub celową. Wyróżniamy rany ostre

i przewlekłe. Rany ostre, w tym nacięcia chirurgiczne z reguły przechodzą przez fazy regeneracji szybko, kiedy rany, które wykazują opóźnione gojenie po okresie 12 tygodni po początkowym urazie, nazywane są ranami przewlekłymi, spowodowane często w wyniku przedłużającego się patologicznego stanu zapalnego. W momencie urazu wiele szlaków komórkowych oraz pozakomórkowych ulega aktywacji, aby przywrócić integralność tkanki. Klasycznie możemy wyróżnić 4 fazy tego procesu: hemostaza, zapalenie, proliferacja i przebudowa tkanek. Hemostaza obejmuje natychmiastowy skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, a dalszej utracie krwi będą zapobiegały: wewnętrzny szlak kaskady krzepnięcia, zewnętrzny szlak kaskady krzepnięcia i aktywacja płytek krwi. Zapalenie będzie spowodowane nagromadzeniem się w miejscu uszkodzenia dużej ilości leukocytów, szczególnie neutrofilów, co ma na celu zapobiec infekcji. Etap proliferacji rozpoczyna się po ustaniu bodźca powodującego uraz, osiągnięciu homeostazy, wyrównaniu odpowiedzi zapalnej i usunięciu szczątków rany, aby rozpocząć etap kaskady gojenia rany. Proces ten obejmuje angiogenezę, tworzenie ziarniny, odkładanie kolagenu i retrakcję rany. Ostatnim etapem jest przebudowa tkanki, która może trwać do 2 lat, skutkując rozwojem prawidłowego nabłonka i dojrzewaniem tkanki bliznowatej. W miarę dojrzewania blizny poziom unaczynienia zmniejsza się, a blizna z czasem zmienia kolor z czerwonego przez różową na szarą¹. Bliznowacenie może być wywołane czynnikami wewnętrznymi lub zewnętrznymi².

Tabela 1. Przedstawia czynniki wpływające na bliznowacenie [opracowanie własne]².

| Czynniki | |
|-----------------------------|---|
| Wewnętrzne | Zewnętrzne |
| Wiek | Niedożywienie |
| Stany metaboliczne | Infekcje |
| Stres psychofizjologiczny | Palenie |
| Dziedziczne choroby gojenia | Leki |
| Stany chorobowe | Chemioterapia |
| | Perfuzja lub niewystarczające natlenienie |

Nie mniej ważne jest prawidłowe odżywianie, gdyż niedożywienie przedłuża stan zapalny, hamuje funkcje fibroblastów, zmniejsza angiogenezę oraz upośledza odkładanie kolagenu. Dotlenienie organizmu jest czynnikiem, który jest niezbędny do fagocytozy neutrofilów i makrofagów jak i ich optymalnego funkcjonowania, także wpływając pozytywnie na odkładanie się kolagenu¹. Niedotlenienie podczas palenia papierosów wynikające z negatywnego

wpływu ciśnienia parcjalnego tlenu oraz toksycznego oddziaływania na organizm ludzki jednoznacznie wskazują na wzrost liczby infekcji miejsca operowanego, martwicy, opóźnienia gojenia czy rozejścia się rany^{1,3}. Przewlekłe choroby (szczególnie układu sercowego lub oddechowego), a także immunosupresja lub niedobory odporności prowadzą do opóźnionego gojenia się ran. Zdrowe środowisko rany jest warunkiem poprawnego procesu regeneracji, a istniejące opatrunki dostosowywane do odpowiednich rodzajów rany, pozwalają na jej nawilżenie, wchłaniają ewentualne wysięki oraz wspomagają proces gojenia¹.

2. Metodologia

Autorzy dokonali przeglądu doniesień naukowych z zakresu leczenia ran w medycznych bazach danych: Google scholar, PubMed i opracowali je w postaci przeglądu literaturowego. W ramach poszukiwania ograniczono się do doniesień nowszych niż z 2000 roku dotyczących nowych materiałów oraz technik z zakresu leczenia ran.

3. Chirurgiczne opracowanie ran

Tkankę martwiczą należy usunąć oraz utrzymywać oczyszczone brzegi rany wzdłuż nacięcia co pobudza epitelializację wraz z utrzymywaniem wilgotnego środowiska rany za pomocą maści lub hydrożeli². Głównym celem jest usunięcie starych, martwych oraz niemigrujących komórek, bakterii i ciał obcych⁴. Oczyszczanie może być przeprowadzone w sposób:

- Mechaniczny - usunięcie martwicy i pozostałości w ranie za pomocą opatrunków mokrych, płukania rany roztworem soli fizjologicznej lub przeciwbakteryjny roztwór do irygacji ran,
- Enzymatyczny - środki enzymatyczne rozkładające tkankę martwiczą tylko w łożysku rany,
- Autolityczny – przeprowadzane przez sam organizm przy pomocy własnych enzymów proteolitycznych i komórek fagocytyujących,
- Chirurgiczny – oczyszczanie zakażonych tkanek za pomocą ostrych narzędzi chirurgicznych⁴.

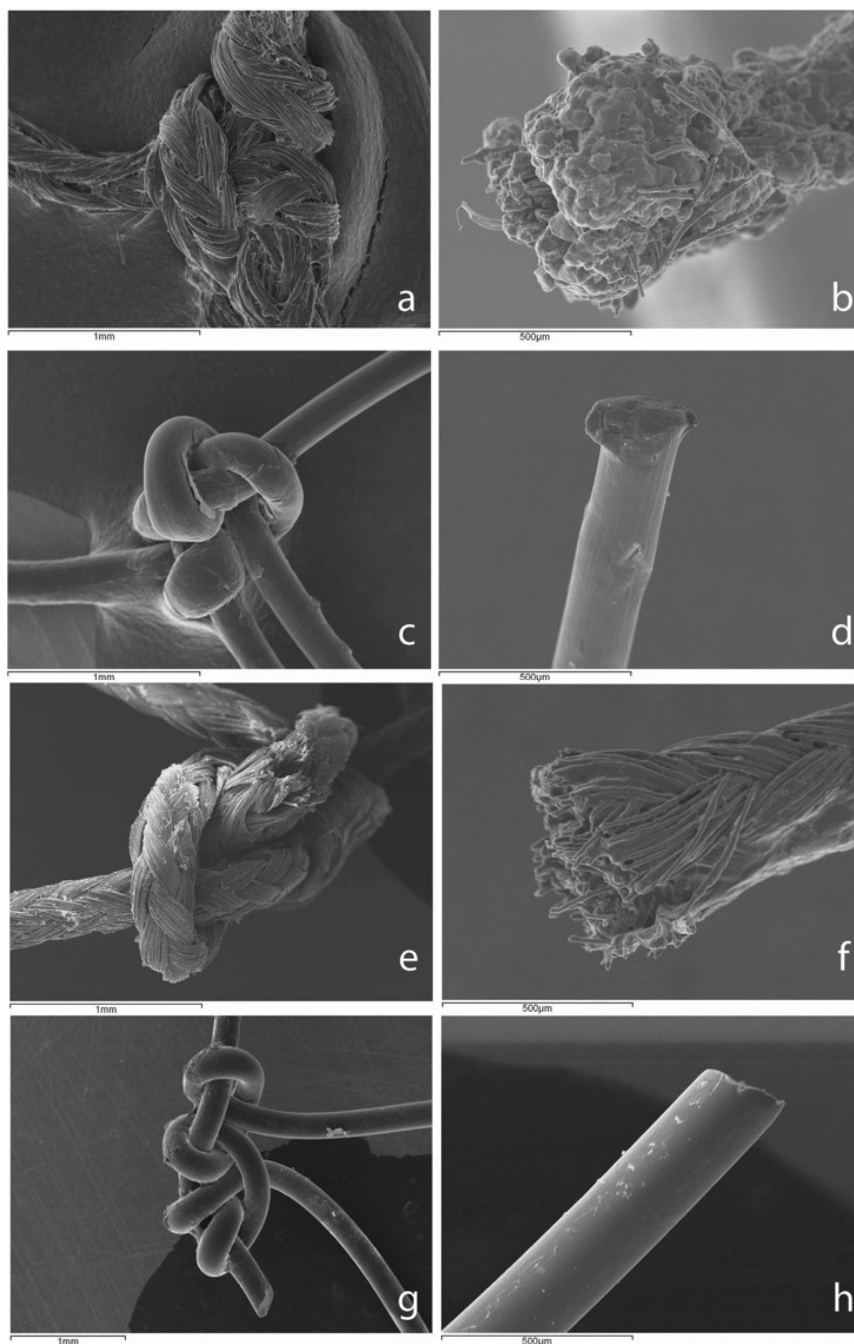
Obfite przepłukanie rany solą fizjologiczną pozwala oczyścić ranę i usunąć występujące ciała obce. Zastosowanie irygacji jest jednym z najskuteczniejszych

pojedynczych technik oczyszczania ran. Nadmiar wysięku należy pochłoniąć z rany, aby zapobiec maceracji otaczającej skóry².

4. Nici monofilamentowe, polifilamentowe i porowatość

Szwy chirurgiczne wykonywane są z różnych materiałów i posiadają różną strukturę. Materiałami na szwy mogą być surowce naturalne np.: naturalny jedwab, celuloza lub sztuczne, jak: polipropylen monofilamentowy, węgiel trimetylu, nylon. Wyróżniamy nici monofilamentowe (jednowłóknowe) i polifilamentowe (plecione) oraz wchłaniające i niewchłaniające^{5,7,8}. Badanie przeprowadzone przez M. Dragović'a i współpracowników wykazały istotne różnice w procesie gojenia ran, przylegania drobnoustrojów oraz reakcji tkankowej w jamie ustnej. W badaniu przeprowadzonym na 32 pacjentach w wieku 18-25 lat porównane zostały materiały: Sof silk® (niewchłaniający wielowłókienny jedwab powlekany woskiem), Surgipro® (niewchłaniający syntetyczny polipropylen monofilamentowy) Polysorb (wchłaniający polifilamentowy okopolimer glikolidu i laktydu 9:1)® Caprosyn® (wchłaniający kopolimer monofilamentowy E-kaprolaktonu, glikolidu, węgiel trimetylu, laktydu 6:2:2:1). Wszystkie szwy miały rozmiar 4-0, a stosowana igła 19mm, 3/8 koła, "odwrotnie tnąca" wyprodukowana przez Cobidien Ilc. Szwy usuwano w ciągu 8 dni po operacji. Pacjenci otrzymali instrukcje pooperacyjne obejmujące: antybiotykoterapię, płukanie 0,2% roztworem chloroheksydyny oraz zalecono stosowanie zimnych okładów. W celu obniżenia pooperacyjnego obrzęku stosowano 4 mg deksametazonu dzień przed i w dniu operacji. Wyniki analizowano za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej, testu MTT, kwantyfikacji mikroorganizmów, analizy histologicznej oraz wskaźnikami gojenia Landry'ego. Analiza SEM wykazała, iż na szwach polifilamentowych występowała znacznie większa ilość płytki nazębnej niż na szwach monofilamentowych⁵.

Analiza mikroskopowa wykazała większą reakcję zapalną wokół szwów polifilamentowych (więcej komórek zapalnych) w porównaniu z monofilamentowych. W kwantyfikacji mikroorganizmów badając 128 próbek szwów stwierdzono zdecydowanie mniejsze obciążenie drobnoustrojami w przypadku szwów monofilamentowych niż polifilamentowych. Badanie wykazało, znacznie lepsze gojenie wokół szwów wykonanych z materiałów syntetycznych, niż naturalnych⁵. Mirković S. i współpracownicy badając wpływ różnych szwów chirurgicznych na mechaniczne uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej i nosowej potwierdzili także przewagę monofilamentowych nici.



Rycina 1. Przedstawia ilość płytki nazębnej po 7 dniach na szwach w jamie ustnej:
 a, b – Na-Multi Sof silk®, c, d - NA-Mono Surgipro®, e, f - A-Multi Polysorb®,
 g, h - A-Mono Caprosyn®⁵.

W 3 grupach liczących po 50 osób stosowano kolejno szew: Black Silk 5-0, Nylon 5-0 i Vicril 5-0. Głównym parametrem oceniającym wpływ wybranych materiałów na błonę śluzową jamy ustnej były: uszkodzenie odleżynowe otaczających tkanek miękkich, nagromadzenie miękkich złogów, rozejścia się rany. Efekty były oceniane po 2, 5, 7 dobie po zabiegu. Badanie ukazało, iż monofilamentowe syntetyczne materiały szewne mają przewagę nad polifilamentowymi⁶. Badania przeprowadzone in vivo na mysich modelach porównujące nici monofilamentowe, monofilamentowe z zadziorami oraz plecione. Oba szwy monofilamentowe wykazały minimalną reakcję, kiedy przy szwie plecionym wytworzył się ropień na całej długości⁷. W zestawieniu włókien naturalnych celulozowych wykonanych z orzecha kokosowego i sizalu badający porównywali wpływ porowatość powierzchni na osiedlanie się bakterii. Pomimo, iż żadne z powyższych nici nie wykazywały właściwości bakterio-bójczych, to na włóknach celulozy sizalowej utworzył się słaby biofilm, gdy na włóknach kokosowych widoczne było wytworzenie się płytki bakteryjnej⁸.

W chirurgii dentystrycznej, ze względu na stałą obecność śliny i bakterii we florze jamy ustnej gojenie się ran jest utrudnione⁹. Najnowsze badania wskazują, iż szwy wielowłókienkowe charakteryzowały się większą kolonizacją bakteryjną w porównaniu ze szwami jednowłókienkowymi. Zgodnie ze wskaźnikiem Landry'ego szwy jednowłókienkowe wykazywały lepsze gojenie ran, niż szwy wielowłókienkowe¹⁰.

5. Osocze bogatopłytkowe PRP

PRP (ang. *platelet-rich plasma*) to produkt biologiczny zdefiniowany jako część frakcji osocza krwi o stężeniu płytek krwi autologicznej powyżej wartości wyjściowej przed wirowaniem¹¹. PRP zawiera nie tylko wysoki poziom płytek krwi, ale także chemokiny, cytokiny, białka osocza oraz pełen zestaw czynników krzepnięcia^{12,13}. PRP uzyskuje się z krwi pacjentów, poddaje odwirowaniu i zgodnie z różnym gradientem gęstości następuje oddzielenie składników krwi: krwinki czerwone, PRP i PPP (ang. *platelet-poor plasma*) osocze ubogopłytkowe. PRP działa poprzez miejscowe zwiększenie mieszanki czynników wzrostu, cytokin i chemokin, co skutkuje modulacją szlaków zaangażowanych w zapalenie i naprawę tkanek prowadząc wywierając korzystny wpływ na gojenie^{13,18}. PRP zwiększają syntezę i proliferację białek macierzy fibroblastów, stymulują ekspresję białek przebudowujących kolagen i macierz oraz promują proliferację fibroblastów skóry¹³. Płytki krwi są bogatym źródłem białka o wysokiej mobilności HMGB1 (ang. *High mobility*

group box 1), które rekrutuje komórki macierzyste do obszaru rany, stymulując gojenie uszkodzonych tkanek. Pobierając PRP od 2 gatunków myszy PLT oraz GFP badacze dowiedli, iż PRP przyspieszyło gojenie się ran i wykazywało lepszą organizację w strukturze ścięgien, co wcześniej nie było potwierdzone w badaniach. Pomimo różnic w gojeniu się między gatunkami myszy, za każdym razem wyniki były lepsze względem grupy leczonej wodą fizjologiczną. Użycie PRP zmniejszyło stan zapalny, zwiększyło lokalny poziom HMBG1, rekrutację komórek macierzystych do obszaru rany w ścięgnie¹⁴. Korzystny wpływ PRP został także potwierdzony w gojeniu się ran po endoskopowej operacji zatok przynosowych u królików nowozelandzkich. Podzielone na 3 grupy: pierwszej podano podśluzówkowo PRP w uszkodzoną błonę śluzową, drugiej 0.9% roztwór soli fizjologicznej a w trzeciej nie dokonywano ingerencji po endoskopii. W grupie PRP ilość neutrofilów, komórek kubkowych, stężenie hydroksypirroliny oraz gęstość kolagenu były mniejsze niż w przypadku soli fizjologicznej oraz nie wystąpiła infekcja. Analiza histopatologiczna nie stwierdziła różnic między wstrzyknięciem soli fizjologicznej, a brakiem ingerencji. W przypadku PRP stan zapalny był mniejszy, zmniejszyła się lepkość śluzu, dodatkowo występująca niższa gęstość kolagenu pozytywnie wpływa na procesy gojenia, gdyż zapobiega tworzeniu zrostów i włóknień, co może doprowadzić do zaburzeń fizjologicznych tego narządu^{15,16}. Obiecującym połączeniem jest dodanie PRP do chemioterapii dootrzewnowej wraz z lekiem 5-fluorourasilem (5-FU). Eksperyment przeprowadzony na szczurach wskazał, iż stymulowanie gojenia przez PRP zapobiega nieszczelności zespolenia, które często towarzyszy tej terapii. Podanie PRP znacząco promowało gojenie zespolenia okrężnicy poprzez redukcję obrzęku tkanek, zmniejszenie ilości martwicy oraz tworzenie kolagenu¹⁷. Jednak jak pokazuje badanie przeprowadzone przez L. J. Xian'a i współpracowników różne stężenie PRP ma wpływ na hodowane razem keratynocyty i fibroblasty przez co na modulację różnych etapów gojenia. W przypadku 10% roztworu hodowla wykazała wyższe specyficzne tempo wzrostu widoczne dla: czynnika wzrostu hepatocytów, białka chemoatraktantu monocytów-1, białka aktywujące neutrofile 78 i wzrost śródbłonna naczyniowego czynnika A, co sprzyjało przebudowie rany. Dla roztworu 20% ekspresja kolagenu typu 1, 3 była wyższa, wytwarzanych także było więcej czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, co nasiliło stan zapalny i odkładanie kolagenu¹⁸. Ponieważ rany ostre i przewlekłe cechują się różną fizjologią i dynamiką gojenia, w przyszłych zastosowaniach PRP należy uwzględnić optymalne stężenie nie tylko w celu przyspieszenia gojenia, ale także poprawy wyglądu blizn po gojeniu¹⁸.

6. Nanocząsteczki srebra

Srebro ma właściwości przeciwdrobnoustrojowe ze względu na zdolności do silnego oddziaływania z grupą tiolową związków znajdujących się w enzymach oddechowych komórek bakteryjnych prowadząc do ich inaktywacji. Jony srebra wnikają do wnętrza komórki bakteryjnej i zmieniają cząsteczkę DNA do formy skondensowanej prowadząc do zatrzymania zdolności replikacji doprowadzając do śmierci komórki. Nanocząsteczki srebra AgNP (*ang. silver nanoparticles*) wykazują skuteczniejsze właściwości przeciwdrobnoustrojowe niż inne sole ze względu na względnie dużą powierzchnię, która zapewnia lepszy kontakt z mikroorganizmami¹⁹. Doskonałe właściwości przeciwdrobnoustrojowe AgNP są obiecującą alternatywą do zastąpienia stosowania antybiotyków - zostały przetestowane na setkach różnych szczepach bakterii²⁰. Włączenie AgNP do nanowłókien elektroprzędzonych umożliwiło uzyskanie opatrunku o strukturze kanapkowej wykazującym właściwości przeciwdrobnoustrojowych i lepszej biokompatybilności względem normalnych. Najbardziej zewnętrzna warstwa utworzona z nanowłókien polikaprolaktonowych PCL (*ang. Polycaprolactone*) wyraźnie ogranicza adhezję drobnoustrojów zewnętrznych. Środkowa warstwa zawiera nanowłókna zawierające AgNP, które powolnie uwalniane umożliwią zabicie drobnoustrojów przedostających się z warstwy zewnętrznej. Wewnętrzna warstwa została zaprojektowana z hydrofilowych i biokompatybilnych nanowłókien PCL/Gel, aby promować adhezję i proliferację komórek. Warstwa ta jest przepuszczalna dla nanocząsteczek, przez co niewielka ilość AgNP przechodzi z warstwy środkowej do wewnętrznej, zabijając pozostałe mikroorganizmy w ranie²¹. Alternatywą AgNP jest sulfadiazyna srebra (SSD), jednak jest ona mniej skuteczna. SSD i AgNP wykazują silną i równie aktywną przeciwdrobnoustrojową skuteczność przeciwko *S.aureus*, ale AgNP są mniej toksyczne wobec komórek fibroblastów. W badaniu *in vivo* opatrunków z wykorzystaniem powyższych materiałów, wykazano, iż grupa leczona najwyższym stężeniem AgNP cechowała się szybszą angiogenezą, epitelializacją oraz przebudową tkanki²². W badaniu porównującym maty włókninowe mieszanek polialkoholu winylowego (PVA) i chitozanu oligosacharydów (COS) z wykorzystaniem azotanu srebra (AgNO₃) oraz AgNP - PVA/COS/AgNO₃ oraz PVA/COS-AgNP wytworzonych elektroprzędzeniem jako opatrunki ran pod kątem biokompatybilności nanowłókien, cytotoksyczności oraz możliwości wywołania podrażnienia skóry. W przypadku PVA/COS/AgNO₃ żywotność komórek znacznie spadła względem czystych mat z nanowłókien PVA/COS i PVA/COS-AgNP, gdzie nie

zaobserwowano cytotoksyczności. Obie maty nie podrażniają skóry, zarówno po jednokrotnym jak i wielokrotnym zastosowaniu. Właściwości przeciwbakteryjne nanowłókien potwierdzono badając hamowanie wzrostu bakterii *S. aureus* i *E. coli*. Czyste nanowłókna nie wykazały hamowania strefowego, kiedy nanowłókna z AgNO₃ i AgNP cechowały się wysoką aktywnością przeciwbakteryjną dla obu szczepów²³. Inne badanie wskazuje, iż w hybrydowych nanowłóknach chitozanu elektroprzędzonego AgNP uwalnianie jonów srebra było stabilne przez 16 dni, co warunkuje długotrwałe działanie bakteriobójcze²⁴. Nakładane AgNP wraz z olejkiem lawendowym na nanowłókna poliuretanowe stanowi skuteczną alternatywę w leczeniu ciężkich ran i oparzeń. Wykazano, iż poprawiają hydrofilowość nanowłókien, która korzystnie wpływa na szybkość gojenia oraz zapewniły proliferację hodowanych fibroblastów zarodków kurzych. Kompozytowe opatrunki z nanowłókien oferują zarówno ochronę przed czynnikami zewnętrznymi, jak i wspomagają regenerację nowej tkanki²⁵. Badając zestawienie AgNP z zastosowaniem gentamycyny (antybiotyk blokujący syntezę białek bakteryjnych) wykazano większą skuteczność w poprawie gojenia się ran otwartych, zakażonych *S. aureus* niż w przypadku stosowania obu środków osobno. Poprawa wyglądu rany następowała najszybciej względem próby z zastosowaniem tylko AgNP lub gentamycyny, a także prowadziła do powstawania mniejszych blizn²⁶. W badaniu wpływu maści zawierającej nanocząsteczki srebra na gojenie się ran po oparzeniach modelu mysiego także zaobserwowano wyraźną poprawę procesu gojenia się ran względem sulfadiazyny srebra, leku stosowanego w medycynie. W badaniu trwającym 28 dni stosowano oba preparaty na głębokich oparzeniach drugiego stopnia wywołanych u mysz. W przypadku stosowania AgNP wykazano mniejszy stan zapalny, zmniejszyła się degradacja kolagenu, spadła ilość niektórych drobnoustrojów i poprawił się proces gojenia ran obserwowany badaniami morfologicznymi i histologicznymi²⁷.

7. Dyskusja

Pomimo, iż rany są szyte od tysięcy lat, ludzkość dalej nie znalazła idealnego i uniwersalnego materiału na nici chirurgiczne, ani nie opanowała do perfekcji zabiegów, które umożliwiłyby zawsze prawidłowy przebieg regeneracji ran. Ciągły rozwój nauki pozwala na uzyskiwanie coraz lepszych rozwiązań, które mogą w potencjalnie znacząco ograniczyć ryzyko powikłań związanych z gojeniem się ran.

Trafny dobór materiałów oraz technik terapeutycznych pozwala na efektywizację leczenia, skrócenie rekonwalescencji i potencjalnie zmniejszenie kosztów leczenia w przypadku pacjentów z ranami przewlekłymi. Obecność na rynku różnorodnych materiałów jest korzystne, gdyż umożliwia dobieranie nici adekwatnie do potrzeby. Ważne jednak, aby ciągle powstały nowe rozwiązania, które poprawią jakość leczenia. Aby uzyskać lepsze rezultaty leczenia, powinno być robione zdecydowanie więcej badań w opisanym zakresie, ponieważ problem z gojeniem się ran jest wszechobecny i występuje nawet w trakcie hospitalizacji w szpitalu. Dynamiczny rozwój rynku w zakresie proponowanych rozwiązań terapeutycznych wymaga również zwiększenia zainteresowania w aspekcie badań klinicznych w ośrodkach związanych z tymi dziedzinami medycyny, gdzie najczęściej trafiają pacjenci z ranami.

Referencje

1. Harper D, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*. 2014;32(9):445-450. doi:10.1016/j.mpsur.2014.06.010
2. Welshhans JL, Hom DB. Soft Tissue Principles to Minimize Scarring: An Overview. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(1):1-13.
3. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg*. 2012;147(4):373-383.
4. Falabella AF. Debridement and wound bed preparation. *Dermatol Ther*. 2006;19(6):317-325.
5. Dragovic M, Pejovic M, Stepic J, et al. Comparison of four different suture materials in respect to oral wound healing, microbial colonization, tissue reaction and clinical features-randomized clinical study. *Clin Oral Investig*. 2020;24(4):1527-1541.
6. Mirković S, Mirković TD. *Med Pregl*. 2011;64(3-4):157-160. doi:10.2298/mpns1104157m
7. Markel DC, Bergum C, Wu B, Bou-Akl T, Ren W. Does Suture Type Influence Bacterial Retention and Biofilm Formation After Irrigation in a Mouse Model?. *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(1):116-126.

8. Guambo MPR, Spencer L, Vispo NS, et al. Natural Cellulose Fibers for Surgical Suture Applications. *Polymers (Basel)*. 2020;12(12):3042. Published 2020 Dec 18.
9. Burkhardt R, Lang NP. Influence of suturing on wound healing. *Periodontol 2000*. 2015;68(1):270-281.
10. Yaman D, Paksoy T, Ustaoglu G, Demirci M. Evaluation of Bacterial Colonization and Clinical Properties of Different Suture Materials in Dentoalveolar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(2):313-326.
11. Alves R, Grimalt R. Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg*. 2016;42(4):491-497.
12. Wroblewski AP, Mejia HA, Wright VJ. Application of Platelet-Rich Plasma to Enhance Tissue Repair. *Operative Techniques in Orthopaedics*.
13. Lynch MD, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):285-289.
14. Zhang J, Li F, Augi T, et al. Platelet HMGB1 in Platelet-Rich Plasma (PRP) promotes tendon wound healing. *PLoS One*. 2021;16(9):e0251166. Published 2021 Sep 16.
15. Ozbayoglu A, Sonmez K, Karabulut R, et al. Effect of polaprezinc on experimental corrosive esophageal burns in rats. *Dis Esophagus*. 2017;30(11):1-6.
16. Yildirim U, Kemal O, Aksoy A, Karaca E, Terzi O, Atmaca S. Effects of submucosal PRP injection on wound healing in endonasal surgeries: an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(6):1681-1689.
17. Gorur M, Sozutek A, Irkorucu O, Karakaya B. The influence of platelet-rich plasma (PRP) on colonic anastomosis healing impaired by intraperitoneal 5-fluorouracil application. An experimental study. *Acta Cir Bras*. 2020;35(5):e202000504. Published 2020 Jul 6.

18. Xian LJ, Chowdhury SR, Bin Saim A, Idrus RB. Concentration-dependent effect of platelet-rich plasma on keratinocyte and fibroblast wound healing. *Cytotherapy*. 2015;17(3):293-300.
19. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv*. 2009;27(1):76-83.
20. Miguel SP, Sequeira RS, Moreira AF, et al. An overview of electrospun membranes loaded with bioactive molecules for improving the wound healing process. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;139:1-22.
21. He C, Liu X, Zhou Z, et al. Harnessing biocompatible nanofibers and silver nanoparticles for wound healing: Sandwich wound dressing versus commercial silver sulfadiazine dressing. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;128:112342.
22. Mohseni M, Shamloo A, Aghababaie Z, et al. A comparative study of wound dressings loaded with silver sulfadiazine and silver nanoparticles: In vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm*. 2019;564:350-358.
23. Li C, Fu R, Yu C, et al. Silver nanoparticle/chitosan oligosaccharide/poly(vinyl alcohol) nanofibers as wound dressings: a preclinical study. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:4131-4145.
24. Liu Y, Liu Y, Liao N, Cui F, Park M, Kim HY. Fabrication and durable antibacterial properties of electrospun chitosan nanofibers with silver nanoparticles. *Int J Biol Macromol*. 2015;79:638-643.
25. Sofi HS, Akram T, Tamboli AH, Majeed A, Shabir N, Sheikh FA. Novel lavender oil and silver nanoparticles simultaneously loaded onto polyurethane nanofibers for wound-healing applications. *Int J Pharm*. 2019;569:118590.
26. Adibhesami M, Ahmadi M, Farshid AA, Sarrafzadeh-Rezaei F, Dalir-Naghadeh B. Effects of silver nanoparticles on *Staphylococcus aureus* contaminated open wounds healing in mice: An experimental study. *Vet Res Forum*.
27. Wasef LG, Shaheen HM, El-Sayed YS, et al. Effects of Silver Nanoparticles on Burn Wound Healing in a Mouse Model. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(2):456-465.

Autorzy deklarują brak konfliktów interesów.

PRZEGLĄD AKTUALNYCH METOD I POTENCJALNYCH CELÓW TERAPEUTYCZNYCH W REDUKCJI BLIZN

ANNA KOWAL, KAROLINA KRUK, KATARZYNA GRUDNIK, BARBARA SŁAWIŃSKA,
MAJA KRUPLEWICZ, WOJCIECH JAWORSKI

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii, Katedra i Zakład Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Leczenie ran pooperacyjnych pozostawiających blizny stało się jednym z kluczowych postulatów badaczy zajmujących się medycyną estetyczną. Zasadniczym jest dokładne zbadanie molekularnych mechanizmów powstawania blizn, ale również poznanie możliwie dużo o tym skomplikowanym procesie zarówno u zwierząt, jak i płodu ludzkiego, u których zaobserwowano zjawisko gojenia ran bez blizn. W niniejszym rozdziale przedstawiono aktualne podejście do tego zagadnienia, które obejmuje między innymi: różne rodzaje leczenia miejscowego, zabiegi iniekcyjne, terapię uciskową, stosowanie laserów, dermabrazję, radioterapię czy krioterapię. Poza tym przedstawiono metody inżynieryjne, skupiające się na biomateriałach i składnikach pozakomórkowych w regeneracyjnym gojeniu ran. W tym celu przeanalizowano literaturę dostępną w popularnych bazach medycznych PubMed, Scopus, Google Scholar.

Słowa kluczowe: blizna, leczenie ran, regeneracja skóry, bioinżynieria

Abstract: Treatment of postoperative wounds leaving scars has become one of the key postulates of researchers in the field of aesthetic medicine. It is essential to thoroughly investigate the molecular mechanisms of scar formation, but also to learn as much as possible about this complex process in both animals and the human fetus, in which scar-free wound healing has been observed. This chapter presents the current approach to this issue, which include, among others: various types of local treatment, injection procedures, compression therapy, laser use, dermabrasion, radiotherapy and cryotherapy. In addition, engineered wound healing methods were presented, focusing on biomaterials and extracellular components in regenerative wound healing. For this purpose, the literature available in the popular medical databases PubMed, Scopus, and Google Scholar was analyzed.

Keywords: scar, wound healing, skin regeneration, bioengineering

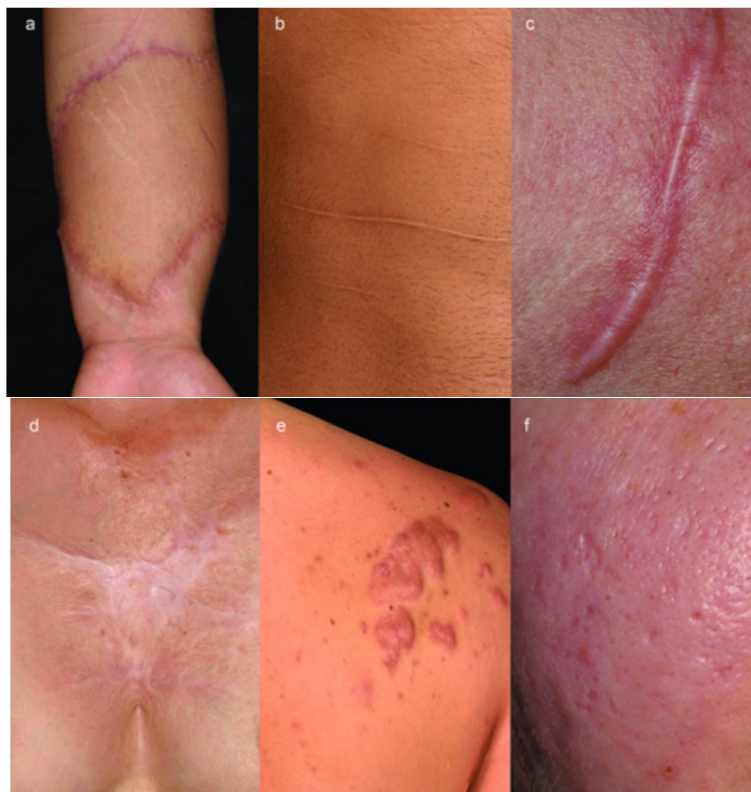
1. Wstęp

W odpowiedzi na uraz skóry, powstałe na przykład w wyniku oparzenia czy operacji, ludzki organizm wytwarza blizny¹. Przypuszcza się, że gojenie ran ewolucyjnie optymalizowane jest pod kątem szybkości regeneracji tkanki, ze względu na niesterylne warunki środowiskowe i możliwość wtórnych zakażeń zranienia. W efekcie organizm w miejscu zranienia przeprowadza intensywną reakcję zapalną, gdzie szerokie spektrum cytokin i kaskad zapalnych nakłada się, co ma zapobiec infekcji. Dlatego w szerszym kontekście można twierdzić, że ewolucyjnie tworzenie blizn jest pewnego rodzaju konsekwencją przeżycia organizmu po zranieniu².

Nadprodukcja tkanki łącznej, w szczególności kolagenu, w okresie leczenia ran może prowadzić do powstawania blizn^{1,3}. Ze względu na czas powstawania blizn można dzielić je na dojrzałe i niedojrzałe (Rycina 1). Z kolei ze względu na wygląd blizn klasyfikuje się je jako prawidłowo zagojone, cienko liniowe oraz patologiczne, wśród których dodatkowo wyróżnia się: blizny rozległe, zanikowe, przerostowe, bliznowce, inaczej keloidy, jak również przykurcze blizn (Rycina 1)^{4,5}. Te ostatnie w szczególny sposób w zależności od lokalizacji mogą w znaczny sposób upośledzić samodzielne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie.

Liniowe blizny przerostowe, często rumieniowate, związane są zazwyczaj ze świądem oraz bólem. Charakteryzują się strukturą uniesioną ponad poziom skóry, jak również ograniczeniem od pierwotnej rany. Po kilkutygodniowym okresie wzrostu blizny następuje faza statyczna, a ostatecznie regresja⁵.

Zarówno blizny przerostowe, jak i keloidowe powstają w wyniku nadmiernego odkładania się niedojrzałego kolagenu w fazie przebudowy⁶. Blizna przerostowa tworzy przerostową, czerwoną i wypukłą masę w początkowym miejscu rany, która z czasem będzie się kurczyć. Mogą one powstawać w wyniku rozległych urazów, takich jak oparzenia termiczne czy chemiczne⁵. Z kolei blizna keloidowa rozciąga się poza początkowe miejsce zranienia, z szerokimi wiązkami kolagenu, które nie uległy samoistnej degeneracji^{3,7}. Keloidy charakteryzują się tym, że są to zazwyczaj twarde, tkliwe i wypukłe zmiany. Co ciekawe osoby z odpowiednimi uwarunkowaniami genetycznymi mogą rozwinąć bliznowce bez wyraźnego urazu i mimo prób leczenia zmiany często powracają u takich pacjentów⁵.



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono niektóre typy blizn: a. blizna niedojrzała, b. blizna dojrzała, c. liniowa blizna przerostowa, d. rozległa blizna przerostowa e. bliznowce f. blizny zanikowe⁵

Blizny zanikowe powstają w wyniku śródskórnych procesów zapalnych, na przykład w wyniku trądziku czy ospy wietrznej. Powszechnie występują na twarzy i grzbietowej części klatki piersiowej. W przypadku blizn zanikowych stosuje się dodatkowy podział w zależności od ich kształtu i tekstury. Wyróżnić można blizny zanikowe: w kształcie szpikulca, które są wąskie i głębokie, w kształcie wagonu z ostro ograniczonymi, pionowymi krawędziami oraz blizny w kształcie doliny walcowatej⁵.

Należy także zaznaczyć, że oprócz powyżej przedstawionego podziału blizn skórnych, można spotkać się z bliznami występującymi w innych narządach, będącymi konsekwencją przebytych stanów zapalnych, do których między innymi zalicza się zwłóknienie płuc, nerek, wątroby, czy nawet powstawanie blizny pozawałowej mięśnia sercowego, w wyniku jego niedokrwienia⁸.

Gojenie ran niepozostawiających blizn stało się jednym z kluczowych aspektów w praktyce dermatologicznej pod względem polepszania jakości życia pacjentów, jak również przywracania funkcjonalności upośledzeń wywołanych bliznami⁵. Już w 1971 roku po raz pierwszy wykazano, że przed 120 dniem ciąży rana płodu zagoiła się bez blizn. Wtedy rozpoczęto metodami inżynieryjnymi naśladować proces gojenia ran płodu oraz poszukiwać alternatywnych metod leczenia ran niepozostawiających po sobie blizn⁹⁻¹¹.

W niniejszym rozdziale przedstawiono aktualnie stosowane metody i strategie inżynieryjne w procesie bezbliznowego gojenia ran, jak również wskazano potencjalne cele molekularne takie jak czynniki wzrostu, cytokiny czy różne typy komórek, które mogą zostać wykorzystane w bezbliznowej inżynierii tkankowej skóry.

2. Molekularny mechanizm powstawania blizn

Skóra ludzka zbudowana jest z trzech warstw, w skład których wchodzi naskórek, zazwyczaj nie ulegający procesowi bliznowacenia ze względu na obecność warstw komórek mających zdolność do regeneracji¹². Do kolejnych warstw zalicza się skórę właściwą z rozbudowaną siecią tkanek łącznych oraz warstwę tkanki podskórnej¹³. To właśnie ostatnie dwie warstwy w momencie urazu są narażone na bliznowacenie ze względu na przerost kolagenowej tkanki włóknistej, która zastępuje normalną skórę¹³⁻¹⁵.

Proces gojenia ran obejmuje wiele skoordynowanych reakcji, na które składają się: zachowywanie homeostazy, migracja różnych typów komórek do łożyska rany, zapalenie, angiogeneza oraz tworzenie macierzy komórkowej¹⁶. W związku z tym gojenie ran można podzielić na cztery główne, zachodzące na siebie etapy: krzepnięcie krwi mające na celu zachowanie homeostazy, miejscowy stan zapalny, proliferację oraz przebudowę. Ostatnie trzy etapy określają to, czy rana będzie goić się naturalnie czy też będzie dochodzić do nieprawidłowego procesu gojenia, polegającym na nadmiernej produkcji białek macierzy komórkowej oraz włóknieniu^{5, 17}.

Macierz zewnątrzkomórkowa (ECM) tworzy dynamiczne środowisko dla białek strukturalnych i makrocząsteczek, określając tym samym strukturę tkanki i aktywnie kontrolując działanie i funkcję komórek^{18, 19}. Rola ECM określana jest jako fundamentalna w precyzyjnym regulowaniu naprawą tkanek oraz określaniu stopnia zaawansowania procesu naprawy^{18, 20}. Wszystko za sprawą tworzenia bariery, nadawania polaryzacji oraz obrony progenitorowych komórek macierzystych, kluczowych w procesie odnowy tkanek²¹.

Nadmierne gromadzenie się macierzy pozakomórkowej oraz jej nieuporządkowana struktura są charakterystyczne dla patologicznego tworzenia się blizn. Podobnie nadmierne gromadzenie się kolagenu w trakcie procesu gojenia ran może prowadzić do powstawania blizn przerostowych lub bliznowców^{22, 23}.

Po oczyszczeniu łożyska rany przez komórki zapalne, uszkodzona skóra zaczyna się regenerować poprzez tworzenie ziarniny. Makrofagi stymulując fibroblasty i komórki śródbłonna, wywołują ich migrację do macierzy rany przy udziale metaloproteinaz (MMP)²⁴. MMPs są kluczowymi enzymami biorącymi udział w przebudowie macierzy zewnątrzkomórkowej ze względu na ich zdolność do degradacji niektórych składników macierzy, czynników wzrostu, cytokin oraz receptorów powierzchniowych komórek. Ostatecznie powstały fibrynowy skrzep przekształca się w tkankę łączną bogatą w naczynia krwionośne. To przekształcenie wymaga równowagi pomiędzy degradacją i produkcją ECM, ponieważ niewystarczająca degradacja oraz nadmierna produkcja macierzy zewnątrzkomórkowej może prowadzić do tworzenia blizn przerostowych²⁵.

Głównym mediatorem molekularnym regulującym proces gojenia ran jest transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β). Cytokina ta wydzielana jest przez różne typy komórek biorące udział w procesie gojenia²⁶. TGF- β posiada trzy izoformy (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3). Wszystkie one sprzyjają naciekaniu zarówno komórek zapalnych jak i fibroblastów, determinują proliferację fibroblastów, angiogenezę, jak również kontrolują proces wytwarzania ECM. Dodatkowo TGF- β hamuje reepitelizację^{25, 27}. Innym czynnikiem wzrostu biorącym udział w patogenezie blizn przerostowych, a także innych chorób zwłóknieniowych jest czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF). CTGF wspomaga produkcję ECM, w tym głównie kolagen typu I oraz fibronektynę. Dodatkowo CTGF może regulować działanie metaloproteinaz oraz ich inhibitorów (TIMP), a co za tym idzie kontroluje stabilność i integralność ECM, dlatego też CTGF w pewnym stopniu odpowiada za proces tworzenia blizn^{25, 28}.

Podsumowując, z molekularnego punktu widzenia powstawanie blizn jest determinowane przez następujące czynniki: nadmierną produkcję kolagenu oraz innych składowych macierzy zewnątrzkomórkowej, utratę lub osłabienie kluczowych sygnałów terminujących te reakcje oraz zaburzenie regulacji enzymów zaangażowanych w degradację tkanki bliznowatej²².

3. Fizjologiczne gojenie ran bez blizn

Przedstawiony powyżej proces gojenia ran z powstawaniem blizn fizjologicznie posiada wyjątki, do których można między innymi zaliczyć: gojenie ran u płodów, jak również gojenie ran w obrębie śluzówki jamy ustnej dorosłego człowieka. Przyjrzenie się obu tym procesom daje możliwości opracowywania strategii leczenia ran bez blizn²⁹.

3.1. Różnice gojenia ran u płodu i u dorosłego

Ludzki płód do około 24. tygodnia ciąży posiada zdolność bezbliznowego gojenia ran. Przyczyny tej wyjątkowej zdolności można doszukiwać się w kilku unikalnych cechach, które odróżniają ranę płodu od rany osoby dorosłej³⁰. Należy zaznaczyć, że owe cechy nie wynikają z obecności płodu w środowisku wewnątrzmacicznym, a z właściwości komórkowych i molekularnych³¹.

Ważnym aspektem bezbliznowego gojenia się ran u płodów jest zredukowana reakcja zapalna³². Liczba neutrofilów, makrofagów, limfocytów oraz mastocytów rekrutowanych w miejscu uszkodzenia jest mniejsza u płodu niż u osobnika dorosłego³³. Podczas gojenia ran u dorosłych obserwuje się podwyższone stężenia kilku cytokin, w tym interleukiny 6 i interleukiny 8, z kolei w przypadku gojenia ran u płodu stężenia tych białek są niskie. Interleukina 10 jest prawie nieobecna w ranach dorosłych, ale ma wysoką ekspresję w ranach płodu^{34, 35}. Stężenia TGF- β 1 i TGF- β 2 są wyższe w ranie osoby dorosłej, podczas gdy stężenie TGF- β 3 jest wyższe w ranie płodu. Tutaj też fibroblasty wytwarzają macierz pozakomórkową w wyższym tempie. Dodatkowo stosunek kolagenu typu III do typu I jest wyższy w ranie płodu niż u osoby dorosłej³⁶. Kolejną różnicą jest brak obecności miofibroblastów w ranie płodu³⁷.

3.2. Gojenie ran w śluzówce jamy ustnej

Błona śluzowa jamy ustnej dorosłego człowieka jest w stanie goić się po urazie z niewielką blizną, co przypomina regeneracyjne gojenie się ran płodu³⁸.

Rana w obrębie śluzówki jamy ustnej przechodzi przez te same etapy gojenia, co rana skóry. Jednak na początku reakcja zapalna jest mniejsza, a ogólne tempo gojenia jest wyższe³⁹. Sugeruje się, że czynniki wydzielane przez komórki znajdujące się w błonie śluzowej jamy ustnej odpowiadają za znaczną część zmniejszonego bliznowacenia obserwowanego w tej tkance. Ważne znaczenie w procesie gojenia ma również obecność śliny^{40, 41}.

Mając na uwadze powyższe informacje, przeprowadzono badanie z wykorzystaniem biomimetycznego hydrożelu, symulującego mikrośrodowisko urazu błony śluzowej jamy ustnej. Po 7 dniach leczenia powierzchnia rany skóry w grupie leczonej hydrożelem stanowiła tylko około 20% powierzchni w grupie nieleczonej tą metodą, a stosunek kolagenu typu III do typu I w grupie badawczej był znacznie większy niż w grupie kontrolnej, co sugeruje mniejszy przerost blizn⁴².

4. Aktualne metody leczenia blizn skórnych

Techniki mające na celu profilaktykę oraz leczenie ran bez blizn i bliznowców stały się innowacyjnym podejściem w dziedzinie badań klinicznych nad tym zagadnieniem. Poniżej zostały przedstawione metody aktualnie stosowane w terapii blizn oraz bliznowców.

4.1. Leczenie miejscowe

Do metod miejscowego leczenia blizn możemy zaliczyć między innymi:

- **Arkusze z żelu silikonowego (SGS)** to opatrunek okluzyjny powszechnie stosowany w celu zmniejszenia ryzyka nadmiernego powstawania blizn⁴³. Chociaż główny mechanizm działania tych opatrunków jest niejasny, teoretycznie SGS działa poprzez nawodnienie i zamknięcie łożyska rany. Ze względu na to, że tkanka bliznowata jest bardziej podatna na transepidermalną utratę wody⁴⁴. SGS tworzy środowisko zatrzymujące wilgoć, które zapobiega odwodnieniu warstwy rogowej naskórka, co ogranicza aktywację fibroblastów i produkcję kolagenu⁴⁵. Badania wykazały, że SGS może zmniejszyć częstość występowania blizn przerostowych, jak również zmniejszyć objętość blizny⁴⁶⁻⁵⁰. SGS wykazuje największą skuteczność, gdy jest stosowany jako środek zapobiegawczy, a nie jako metoda leczenia⁵¹.

- **Mitomycyna C** jest naturalnym związkiem wyizolowanym z bakterii z rodzaju *Streptomyces*, który sieciując DNA, zapobiega jego replikacji, a tym samym hamuje proliferację komórek. Mitomycyna C jest stosowana miejscowo i dożylnie, jako środek chemioterapeutyczny⁵². Przeprowadzone badania nad zastosowaniem tego związku w leczeniu bliznowców nie dały jednoznacznej odpowiedzi na temat skuteczności leczenia⁵²⁻⁵⁴.

- **Krem Imiquimod 5%** działa jako modyfikator odpowiedzi immunologicznej, który stymuluje interferon do rozpadu kolagenu, a także zmienia ekspresję genów związanych z apoptozą⁵⁵. Badania wykazały, że stosowanie miejscowo imikwimodu w kremie zmniejsza częstość nawrotów bliznowców po ich wycięciu chirurgicznym, szczególnie zmian na płatku ucha lub w jego pobliżu⁵⁶⁻⁶¹. Jednak tego samego sukcesu nie zaobserwowano w przypadku bliznowców tułowiowych⁶².

4.2. Zabiegi chirurgiczne

Blizny przerostowe lub normalne blizny obecne w newralgicznych lokalizacjach mogą być często usuwane chirurgicznie, co poprawia gojenie powstałej rany. Staranne zaplanowanie operacji jest kluczowe, aby zapobiec ponownemu powstawaniu blizny o podobnym lub większym nasileniu. Bardzo ważne jest również zidentyfikowanie blizn keloidowych, ponieważ często nawracają one po prostym wycięciu chirurgicznym⁶³. Najprostszą techniką jest wycięcie bliznowatej skóry z liniowym zamknięciem rany. Ta technika jest skuteczna tylko wtedy, gdy możliwe jest zapobiegnięcie nadmiernemu napięciu skóry w obrębie rany lub infekcji, które spowodowały pierwotne powstanie blizny. Plastyka Z to technika, która może być wykorzystana, jeśli rana nie jest wyrównana z liniami Langera, ponieważ to zmienia orientację rany. Ta technika ma dodatkową zaletę polegającą na wydłużeniu rany, dlatego jest szczególnie przydatna w przypadku skurczonych blizn spowodowanych oparzeniami^{64, 65}.

4.3. Zabiegi iniekcyjne

W leczeniu blizn szerokie zastosowanie znalazły również zabiegi iniekcyjne, których niektóre rodzaje zostały przedstawione poniżej.

- **Wstrzykiwanie kortykosteroidów** jest podstawową terapią leczenia blizny keloidowej oraz może być rozważane w przypadku blizn przerostowych jako leczenie drugiego rzutu. Uważa się, że mechanizm działania polega na promowaniu degradacji kolagenu i hamowaniu wzrostu fibroblastów, a tym samym na hamowaniu produkcji kolagenu, a także na zmniejszaniu stanu zapalnego^{66, 67}. Jest to szczególnie ważny zabieg w przypadku blizn keloidowych, ponieważ fibroblasty keloidowe wytwarzają trzy do czterech razy więcej kolagenu niż normalne komórki skóry⁶⁸. W badaniach wykazano, że większość

pacjentów po wstrzyknięciu steroidu doświadcza poprawy bez nawrotu bliznowca⁶⁹⁻⁷². Skutki uboczne wstrzykiwania kortykosteroidów obejmują hipopigmentację, atrofię skóry i teleangiektazje. Te działania niepożądane można złagodzić stosując niskie dawki sterydów w połączeniu z innymi formami terapii⁶⁷. Największą skuteczność wydaje się mieć połączenie wstrzykiwania kortykosteroidu z krioterapią doogniskową⁷³⁻⁷⁵. Niestety jest to bardzo bolesny zabieg i może być źle tolerowany przez pacjentów pediatrycznych⁶⁷.

- **Toksyna botulinowa A (BTX-A)** jest stosowana zarówno jako zabieg profilaktyczny w celu poprawy gojenia ran po zabiegu chirurgicznym, jak i do leczenia bliznowców. Aby usprawnić gojenie się nacięć chirurgicznych, ważne jest zamknięcie skóry przy jak najmniejszym napięciu^{76, 77}. BTX-A paraliżuje miejscowe włókna mięśniowe, zmniejszając napięcie skóry, a tym samym zmniejszając mikrourazy i stan zapalny⁷⁸.

- **Bleomycyna** jest środkiem wstrzykiwanym do zmiany chorobowej, który potencjalnie hamuje syntezę kolagenu w wyniku zmniejszenia stymulacji przez TGF- β 1⁷⁹. Dowody na skuteczność terapii bleomycyną są dość ograniczone. Badania sugerują znaczną poprawę wyglądu blizn przerostowych lub bliznowców, zmniejszenie rumienia, świądu i bólu⁷⁹⁻⁸¹. Odnotowane działania niepożądane obejmują depigmentację i atrofię skóry⁸². Ze względu na charakter tego środka i jego działanie przeciwnowotworowe, może on być środkiem toksycznym ogólnoustrojowo⁸³.

- **Interferon** zmniejsza syntezę kolagenu I oraz III, jednocześnie posiada działanie antyproliferacyjne. Wykazano, że jest on skuteczny w leczeniu bliznowców oraz blizn przerostowych^{84, 85}. Leczenie interferonem może powodować ogólnoustrojowe objawy grypopodobne oraz miejscowe reakcje zapalne w miejscu wstrzyknięcia^{86, 87}. Ponadto terapia interferonem jest dość kosztowna, a obecne dowody nie wydają się uzasadniać jej stosowania w większości przypadków, w których dostępne są inne opcje leczenia⁸⁸.

4.4. Terapia uciskowa

W terapii uciskowej, inaczej presoterapii, stosowane są specjalistyczne ubrania kompresyjne lub plastry silikonowe, powszechnie stosowane w przypadku dużych oparzeń oraz blizn. Mechanizm działania takiego rozwiązania

polega na łagodnym niedotlenieniu tkanki bliznowatej, spowodowane uciskiem na miejscowe naczynia krwionośne. W efekcie dochodzi do redukcji liczby fibroblastów, a także wzmożenia aktywności kolagenazy, a co za tym idzie zmniejszenia produkcji kolagenu do poziomu normalnych tkanek. Dodatkowo stosowanie takiej kompresji ma zainicjować ponowne wyrównywanie już istniejących wiązek kolagenu^{89, 90}. Niestety pomimo dużego potencjału tej metody, metaanalizy nie potwierdzają jednoznacznie jej skuteczności w gojeniu ran bez blizn⁹¹. Przykładem może być analiza trzech randomizowanych badań. W jednym z nich grupa pacjentów nosiła ubrania kompresyjne, z kolei druga grupa ich nie nosiła. W kolejnym analizowanym badaniu pacjenci nosili ubrania uciskowe na jednej z dwóch poparzonych kończyn. W ostatnim badaniu terapię uciskową stosowano tylko na danym fragmencie blizny. W analizie zbiorczej nie wykazano znaczących różnic pomiędzy leczeniem bez ubrania kompresyjnego, a leczeniem z zastosowaniem terapii uciskowej⁹².

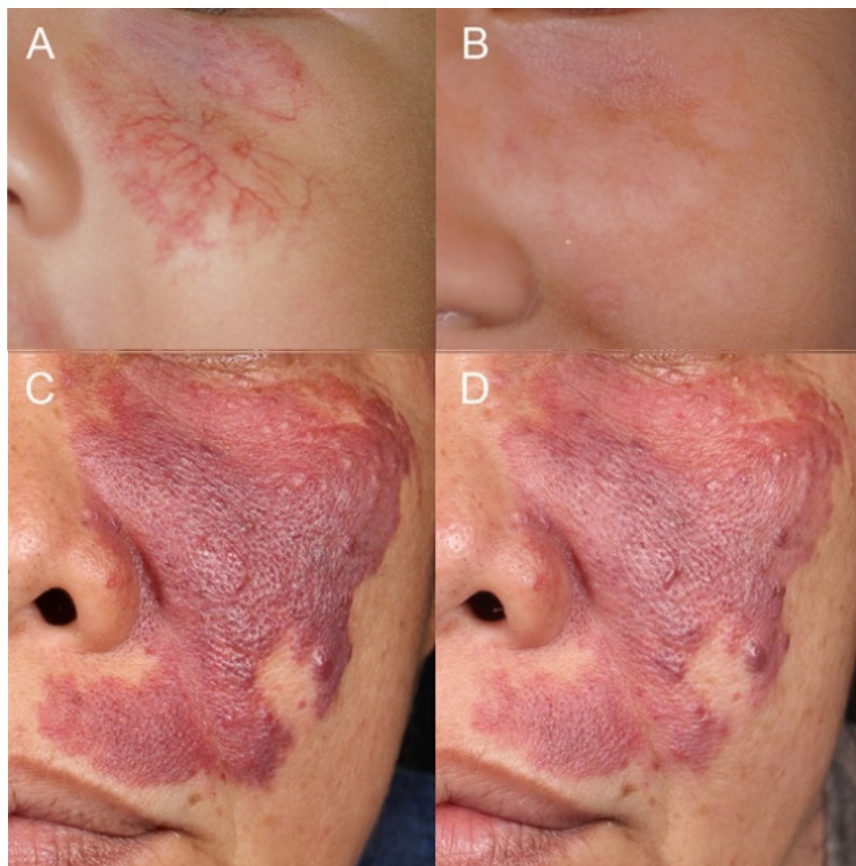
4.5. Terapia laserowa

Użycie wielu różnych typów laserów w terapiach mających na celu poprawę wyglądu blizn, charakteryzuje się różnymi wskaźnikami skuteczności. Nie mniej jednak okazuje się, że konkretna długość fali światła jest w stanie wpływać na dane procesy zachodzące w organizmie⁸⁹.

4.5.1. Impulsowy laser barwnikowy

Przykładem terapii laserowej może być zastosowanie impulsowego lasera barwnikowego (PDL), emitującego falę światła o długości 585 nm lub 595 nm. W przypadku tego typu laserów mówi się o selektywnej fototermolizie, która polega na celowanym ogrzaniu tkanek w takim stopniu, aby spowodować jej uszkodzenie, z jednoczesnym brakiem rozprzestrzeniania się na otaczające tkanki. PDL był pierwszym laserem wykorzystującym koncepcję selektywnej fototermolizy w leczeniu schorzeń dermatologicznych⁹³. Badania wykazały, że PDL emitujący światło o długości 585 nm lub 595 nm w kontekście działania na tkankę bliznowatą, wzmaga termolizę małych naczyń krwionośnych za sprawą absorpcji energii lasera, gdzie oksyhemoglobina stanowi chromofor. Konsekwencją tego jest krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, a tym samym zniszczenie sieci mikrokrążenia. Hipoperfuzja i hipoksemia powodują następnie zmniejszenie ekspresji tkankowych czynników prozapalnych, w tym TGF- β ,

przy jednoczesnym nasileniu działania czynników antyproliferacyjnych, takich jak MMP, ERK czy kinaza p38. Dodatkowo działanie lasera wpływa na rearanżację włókien kolagenowych⁹⁴⁻⁹⁶. Dowodem na skuteczność tej metody mogą być wyniki badań przeprowadzone na grupie osób z zespołem Sturge'a-Webera, cierpiących na naczyniaka płaskiego twarzy o wyglądzie plamy czerwonego wina (Rycina 1)⁹⁷.



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono wyniki terapii laserowej PDL 585 nm na grupie osób cierpiących na zespół Sturge'a-Webera, C i D zmiana przed zastosowaniem lasera, A i B zmiana po zastosowaniu lasera¹⁰

Aktualnie zaleca się stosowanie PDL jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu w przypadku niedojrzałych blizn przerostowych rumieniowych oraz liniowych blizn przerostowych⁵.

4.5.2. Laser Nd:YAG

Działanie lasera Nd:YAG odpowiada działaniu PDL z tą różnicą, że Nd:YAG działa przy długości fali światła równej 1064 nm. W związku z tym głębokość penetracji wiązki światła jest znacznie większa, dzięki czemu laser ten stosowany jest w leczeniu blizn przerostowych i bliznowców. Niemniej jednak badania wykazały, że nawroty bliznowców po zastosowaniu tego lasera pozostają tak samo częste jak w przypadku stosowania innych terapii⁵.

4.5.3. Laser Er:szkło

Nieablacyjny laser frakcyjny erbowo-szklany, zbudowany jest z włókna szklanego. Stanowi nowe podejście terapeutyczne w leczeniu blizn zanikowych i rozstępów⁹⁸. Zaobserwowano, że selektywne działanie ciepłem na ponadnaskórkową tkankę wywołuje stymulację różnych procesów proliferacyjnych w skórze właściwej, co z kolei ułatwia regenerację fizjologicznej struktury macierzy oraz zwiększa syntezę włókien elastycznych. Mimo ciągłych badań nad potwierdzeniem skuteczności działania lasera Er:szkło, wstępne doświadczenia kliniczne dostarczyły dowodów na korzystne działanie w kontekście leczenia blizn. Należy jednak podkreślić, że w związku z naturą działania lasera na skórę i związaną z tym przebudową, badanie nad jego skutecznością jest długotrwałym procesem^{92, 99}.

4.5.4. Laser CO₂ i laser Er:YAG

Lasery ablacyjne, takie jak CO₂ laser oraz Er:YAG czyli erbowo-yagowy, pozwalają na bezpieczne i kontrolowane usuwanie tkanek. Ze względu na to, że energia lasera Er:YAG emitującego skupioną wiązkę światła o długości fali 2940 nm, pochłaniana jest głównie przez wodę, rozpraszanie energii do sąsiadujących tkanek jest bardzo niewielkie. Niekiedy działanie lasera Er:YAG określane jest „zimną” ablacją tkanek.

Z kolei CO₂ laser emitujący skupioną wiązkę światła o długości fali 10600 nm, generuje więcej ciepła w otaczającej tkance, przez co dochodzi także do koagulacji małych naczyń krwionośnych. W tym wypadku wiązka lasera jest dzielona na wiele tysięcy pojedynczych mikrowiązek, tworząc liczne „strefy obróbki mikrotermicznej” (MTZ). Konsekwencją takiego rozwiązania jest stale obecna zdrowa tkanka w obrębie MTZ, co przyspiesza gojenie. Zastosowanie lasera CO₂ dało zadowalające wyniki w leczeniu atroficznych

blizn potrądzikowych (Rycina 1), jak również zadziwiający efekt w leczeniu blizn przerostowych, powstających po oparzeniach. Efekt ten przypisuje się zmianom molekularnym, zachodzącym w tkance bliznowatej pod wpływem lasera, do których można zaliczyć między innymi: zmiany w stężeniach określonych cytokin, czynników wzrostu czy zmiany w architekturze kolagenu oraz wzrost włókien elastycznych. Dodatkowym atutem stosowania lasera CO₂ jest możliwość osiągnięcia poprawy czynnościowej w kontekście przykurczów powstałych na skutek bliznowacenia^{5,100}.



Rycina 3 Na rycinie przedstawiono A i B Rumieniowe blizny potrądzikowe III stopnia, ze zmianami aktywnymi, C i D rumieniowe blizny potrądzikowe III stopnia po wykonanym peelingu i po zastosowaniu frakcyjnego lasera CO₂¹⁰¹

Badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ablacyjnego lasera frakcyjnego Er:YAG do ablacyjnego lasera frakcyjnego CO₂ wykazały, że ten ostatni dawał dużo lepsze rezultaty związane z poprawą elastyczności blizn¹⁰². Z kolei badania porównujące laser Er:YAG do PDL pokazały, że Er:YAG doskonale sprawdził się w przypadku blizn pooperacyjnych¹⁰³. Laser CO₂ także sprawdził się lepiej w stosunku do PDL w kwestii zwiększania elastyczności oraz zmniejszania grubości zmiany bliznowatej¹⁰⁴.

4.6. Dermabrazja

Dermabrazja jest zabiegiem polegającym na mechanicznym ścieraniu naskórka oraz górnych warstw skóry właściwej przy pomocy urządzenia z pilnikiem zbudowanym z mikrokryształów diamentu. W wyniku czego powierzchnia skóry podlega ponownej epitelializacji, co powinno przynieść poprawę jej wyglądu, w porównaniu z pierwotną blizną¹⁰⁵. U znacznej większości pacjentów procedura ta osiągnęła zamierzony efekt. Niemniej jednak u części pacjentów nastąpiło pogorszenie wyglądu blizny, co budzi obawy że procedura może w niektórych przypadkach okazać się szkodliwa¹⁰⁶.

4.7. Radioterapia

Stosowanie radioterapii w leczeniu blizn ma zwykle charakter wspomagający, ze względu na to, że zastosowanie tej techniki samodzielnie jest nieskuteczne¹⁰⁵. Jej celem jest zmniejszenie nadaktywnego wzrostu komórek i odkładania się kolagenu w patologicznych bliznach¹⁰⁷. Skutki uboczne obejmują hiper- lub hipopigmentację, rumień, teleangiektazje i suchość skóry. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu radioterapii blizn na przedniej części szyi lub klatki piersiowej, ze względu na ryzyko raka tarczycy lub piersi¹⁰⁸.

4.8. Krioterapia

Krioterapia polega na działaniu na bliznę określonym materiałem lub substancją, którą jest zwykle ciekły azot. Prowadzi to do odprowadzenia ciepła z ciała, a tym samym do uzyskania miejscowego lub nawet ogólnoustrojowego obniżenia temperatury¹⁰⁹. Ze względu na potrzebę powtarzania zabiegów, wydłużony czas gojenia między zabiegami, atrofię skóry, ból i możliwość powstania trwałych zmian pigmentowych, krioterapia jest opcją terapeutyczną leczenia blizn o niewielkich rozmiarach¹¹⁰. Tradycyjną metodą stosowaną jest krioterapia kontaktowa. Z kolei inną techniką jest krioterapia doogniskowa, polegająca na wprowadzeniu sondy do przerostowej blizny lub bliznowca, następnie wstrzyknięciu ciekłego azotu do tkanki, skutecznie zamrażając i niszcząc komórki tkanki bliznowatej (Rycina 4.)^{109, 113} Opracowywane są nowe techniki, mające na celu poprawę skuteczności i możliwości zastosowania krioterapii. Połączenie krioterapii z wstrzyknięciem kortykosteroidu do zmiany chorobowej wykazuje większą skuteczność w porównaniu do tych metod stosowanych samodzielnie¹¹¹. Prawdopodobnie jest to spowodowane tym,

że krioterapia wywołuje obrzęk skóry, co umożliwia większą penetrację kortykosteroidów do tkanek docelowych^{110, 112}.



Rycina 4 Na rycinie przedstawiono typowe przykłady wyglądu bliznowców przed i po różnych zabiegach. . Pierwotny bliznowiec: bliznowiec łopatkowy przed (a) i po wycięciu z terapią kortykosteroidami (b) oraz bliznowiec pachwinowy przed (c) i po krioterapii doogniskowej (d). Bliznowiec oporny: jeden bliznowiec brzuszny i dwa bliznowce wżgórka łonowego przed (e) i po wycięciu z brachyterapią pooperacyjną (f) i bliznowiec grzbietowy przed (g) i po krioterapii doogniskowej (h)¹¹⁴

5. Potencjalne cele terapeutyczne i metody leczenia ran bez blizn

Naukowcy w celu opracowania nowych leków do profilaktyki powstawania blizn jak również ich usuwania pracowali na wielu modelach zwierzęcych, które wykazywały bardzo duże zdolności regeneracyjne i naprawcze gojenia ran. W związku z otrzymanymi wynikami badań rozpoczęto pracę nad metodami inżynieryjnymi koncentrującymi się nad wykorzystaniem biomateriałów regeneracyjnych, zaawansowanych opatrunków terapeutycznych jak również różnych czynników wzrostu, cytokin i składników pozakomórkowych biorących udział w procesie gojenia ran¹¹⁵.

5.1. Czynniki komórkowe

Do kluczowych czynników komórkowych mogących zostać wykorzystane w potencjalnej terapii leczenia blizn zalicza się: PDGF, FGF, EGF, TGF- β , czy GM-CSF. Okazuje się jednak, że najistotniejszymi czynnikami są: rodzina TGF- β , rodzina FGF, VEGF, a także czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Niemniej jednak najbardziej kluczowe, dające obiecujące wyniki doświadczalne okazują się TGF- β oraz FGF^{116, 117}.

5.1.1. TGF- β

W gojeniu ubytków skórnych biorą udział trzy izoformy czynników TGF- β , które są zaangażowane prawie na każdym jego etapie. Izofорма TGF- β 1 jest istotna w procesach zapalnych, angiogenezie czy naskórkowaniu. Dodatkowo wspomaga inicjowanie powstawania ziarniny w wyniku zwiększenia ekspresji genów macierzy pozakomórkowej, których produktami są między innymi: fibronektyna, kolagen oraz inhibitory proteaz¹¹⁸. Jednym z najważniejszych postulatów procesu zwłóknienia w obrębie skóry jest aktywacja rezydujących fibroblastów tkanki ziarninowej w oparciu o transformację sygnalizacji czynnika wzrostu beta¹¹⁹. Z kolei TGF- β 3 to izofорма promująca gojenie ran przez rekrutację fibroblastów i ułatwienie migracji keratynocytów jak również stymulację neowaskularyzacji¹²⁰. Jest to jedyna izofорма TGF- β , która hamuje bliznowacenie, jak również wspomaga lepszą organizację kolagenu¹²¹.

Przeprowadzono badania w poszukiwaniu nowych środków potencjalnie skutecznych w procesie leczenia blizn. Naukowcy sprawdzali przeciwciała monoklonalne metelimumab, skierowane przeciwko TGF- β , jednakże w jego przypadku nie otrzymano pożądaných efektów¹²². Obiecującym wydawało się zastosowanie ludzkiego rekombinowanego TGF- β 3, jednakże tak i w tym przypadku nie osiągnięto końcowych punktów III fazy badań klinicznych²⁹. Niemniej jednak dzięki tym badaniom dowiedziano, że szlak sygnalizacyjny TGF- β /Smad jest kluczowy w regulacji procesu tworzenia kolagenu w fibroblastach i miofibroblastach, co więcej długotrwałe utrzymywanie sygnalizacji z tego szlaku skutkuje nadreaktywnością fibroblastów i miofibroblastów, które z kolei są odpowiedzialne za tworzenie kolagenu w nieprawidłowych bliznach. Terapie skojarzone oraz terapie genowe mogą dać pozytywne rezultaty

w hamowaniu szlaku TGF- β /Smad, a tym samym złagodzić proces leczenia ran predysponujących do powstawania patologicznych blizn¹²³.

5.1.2. FGF

Rodzina fibroblastycznego czynnika wzrostu składa się z 23 czynników, z których: FGF2, FGF7 oraz FGF10, są najistotniejsze w procesie gojenia ran. Badania *in vitro* wykazały, że FGF2 stymuluje ruchliwość keratynocytów podczas naskórkowania, a także reguluje syntezę i odkładanie składników ECM¹²⁴. Dodatkowo czynnik ten promuje migrację fibroblastów oraz pobudza je do syntezy enzymów kolagenaz¹²⁵. Badania udowodniły, że egzogenny FGF2 przyspiesza gojenie ran różnego typu, jak również działa przeciwzwłóknikowo. Przykładem może być wykazana skuteczność działania tego czynnika, zastosowana u pacjentów z odleżynami¹²⁶. Mimo zadawalających efektów działania FGF2 nie wskazano konkretnego mechanizmu działania przeciwzwłóknikowego. Podejrzewa się, że fibroblastyczny czynnik wzrostu może działać na geny fibroblastów, dzięki którym dochodzi do obniżenia poziomu cytokin zapalnych, podwyższenia poziomu kolagenaz śródmiąższowych, jak również hamowania sygnalizacji profibrotycznej integryn^{127, 128}. W pewnych warunkach FGF2 jest w stanie działać antagonistycznie do TGF- β , który to sygnalizuje transformację fibroblastów do miofibroblastów, a ponieważ to miofibroblasty stanowią najważniejsze efekторы odpowiedzi zwłóknikowej skóry, zgłębienie informacji na ten temat może stanowić potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu ran bez blizn¹²⁹⁻¹³¹.

5.2. Zaawansowane opatrunki terapeutyczne oraz bioinżynieryjne cele w procesie gojenia ran nie pozostawiających blizn

Najnowsze osiągnięcia bioinżynieryjne w gojeniu i regeneracji ran przyczyniły się do coraz częstszego wykorzystywania nanokompozytowych bioopatrunków, które mogą rozwiązać problem klasycznych opatrunków związanych z wtórnym uszkodzeniem powłok skórnych czy nieskutecznej ochrony mającej zapobiegać infekcji¹³².

5.2.1. Opatrunki biopolimerowe

Połączenie nauk biomedycznych i nanotechnologii umożliwiło stworzenie nanokompozytowych opatrunków, zbudowanych z naturalnych

biopolimerów, do których dodatkowo włączono opracowane systemy dostarczania leków (DDS). Takie rozwiązanie ma zapewnić lepszą stabilność i kontrolę uwalniania między innymi czynników wzrostu w leczeniu ostrych i przewlekłych ran^{133, 134}. W badaniach głównie skupiano się nad wykorzystywaniem biodegradowalnych, biokompatybilnych, a także łatwo dostępnych biopolimerów na przykład chitozanu czy dekstranu¹³⁵⁻¹³⁷. W przypadku pierwszego dowiedziono, że może korzystnie wpływać na skutki blizn przerostowych¹³⁵. Z całą pewnością rozwój tej dziedziny procesie leczenia blizn ma duży potencjał.

5.2.2. Technologia elektroprądzenia

Funkcjonalny opatrunek jest w stanie przyspieszyć gojenie ran, zainicjować angiogenezę, a nawet kontrolować powstawanie różnych typów kolagenu, może wzmocnić strukturę już obecnego kolagenu, a nawet zmniejszyć jego objętość wokół uszkodzonej tkanki¹³⁸. W tworzeniu tego typu opatrunków skuteczne okazuje się być wykorzystanie technologii elektroprądzenia, która korzysta z siły elektrycznej do wytworzenia rusztowań włóknistych o kontrolowanej porowatości¹³⁹. Rusztowania te mogą naśladować naturalną strukturę macierzy zewnątrzkomórkowej, tym samym zapewniać wytrzymałość mechaniczną, wspierać adhezję i proliferację komórek, zapobiegać odwodnieniu, sprzyjając w ten sposób naprawie tkanek *in vivo*. Dodatkowo porowata struktura opatrunku umożliwia ładowanie i uwalnianie leków bezpośrednio w łożysku rany, co może przynieść zwiększony przeciw włóknikowy efekt^{138, 139}. Do tego typu opatrunków można zaliczyć między innymi: biomimetyczny opatrunek zbudowany z hialuronianu, witaminy E, dopaminy i β -cyklodekstryny, który ma naśladować płodowe warunki zewnątrzkomórkowej macierzy. Opatrunek ten świetnie sprawdził się w leczeniu ciężkiego ubytku skóry o pełnej grubości u myszy, promując migrację fibroblastów, angiogenezę, reepitelizację i tworzenie ziarniny. W obrębie ubytku udało się zmniejszyć syntezę kolagenu, dzięki czemu została przywrócona typowa skórna architektura kolagenu oraz udało się poprawić wygląd zmiany, który był pozbawiony blizn¹⁴⁰.

Innym przykładem biomimetycznego, nanowłóknistego, antybakteryjnego materiału opatrunkowego, zawierającego podwójne przeciwutleniacze, jest stworzony przy użyciu techniki elektroprądzenia kompozytowy materiał nanowłóknisty, składający się z poliwinylpirolidonu, heksahydratu, azotanu ceru i kurkuminy. Na modelu szczurzym opatrunek wykazał całkowite wygojenie, reepitelizację bez żadnych blizn w zaledwie 20 dni¹⁴¹.

5.2.3. Kolagenowy klej zapobiegający bliznom

Naukowcy zauważyli, iż kluczową rolę w budowaniu macierzy pozakomórkowej tkanek zawierających kolagen, pełni niewielki peptydoglikan- siarczan dermatanu, zwany dekoryną. Wykorzystując tę informację postanowiono stworzyć kolagenowy klej mający zapobiegać powstawaniu blizn. W skład takiego kleju wchodził specjalnie zaprojektowany kolagen, połączony z białkiem adhezyjnym omułka i innymi glikozaminoglikanami. Model szczurzy potwierdził przypuszczalną skuteczność jego działania przez doskonałą regenerację rany, skuteczną reepitelizację oraz tworzenie nowych naczyń krwionośnych, jak również szybką syntezę kolagenu¹⁴².

5.2.4. Nanocząsteczki metali

Cynk jest powszechnie znanym metalem wykorzystywanym w gojeniu ran i leczeniu oparzeń, głównie ze względu na jego niską toksyczność, właściwości przeciwbakteryjne, bakteriobójcze i przeciwzapalne^{143, 144}. Dodatkowo cynk jest niezbędnym kofaktorem wielu czynników transkrypcyjnych i enzymów, które odgrywają istotną rolę we wzroście, metabolizmie, funkcjonowaniu układu odpornościowego, jak również regeneracji ran^{143, 145}. Biorąc pod uwagę korzystne aspekty zastosowania cynku w gojeniu ran, naukowcy postanowili połączyć nanocząsteczki siarczku cynku z nośnikiem żelatyny usieciowanej transglutaminazą. Powstały produkt dostarczono bezpośrednio do łożyska rany gryzoni. Efektem tego działania było indukowanie przydatków skórnych, brodawek skórnych, jak również migrację adipocytów. U grupy leczonej ZnS udało się zahamować skurcz rany, a także tworzenie tkanki bliznowatej¹⁴³.

5.2.5. Komórki macierzyste

Komórki macierzyste (ASC), uzyskiwane są z podskórnej tkanki tłuszczowej wykorzystując mało inwazyjne metody. Wiele źródeł donosi, o ogromnym potencjale ASC, zastosowanych w terapiach komórkowych. Także i w tym przypadku uzyskane ASC na arkuszach wydrukowanych przez L-askorbinian-2-fosforanu (A2-P), przyspieszyły gojenie się ran skóry oraz zmniejszyły powstawanie blizn^{146, 147}. Najprawdopodobniej ich zdolność do naprawy i regeneracji ran skóry spowodowana jest parakrynnymi zdolnościami,

jak i zdolnościami do różnicowania^{147, 148}. Dlatego uważa się, że zastosowanie ASC może stanowić skuteczną metodę leczenia ran.

5.2.6. Mezenchymalne komórki zrębowe

Mezenchymalne komórki zrębowe (MSC), zostały po raz pierwszy opisane jako komórki wykazujące podobną morfologię do fibroblastów. MSC posiadają właściwości immunomodulujące oraz dużą zdolność regeneracyjną. Ponadto egzosomy pochodzące z komórek MSC, wykazują potencjał terapeutyczny, przy mniejszej immunogenności i większej stabilności niż same komórki^{149, 150}. W związku z powyższym, badano efekt regeneracyjny komórek MSC ludzkiego szpiku kostnego (hBM-MSC-Ex) oraz ich egzosomów, na gojenie ran u szczurów. Wyniki dowiodły, że hBM-MSC-Ex skutecznie wspomaga gojenie ran skóry poprzez hamowanie szlaku sygnałowego TGF- β /Smad¹⁵¹. Wiedząc, że hamowanie właśnie tego szlaku jest kluczowe w procesie gojenia ran i powstawania blizn, MSC mogą w przyszłości stanowić kolejny cel terapeutyczny.

6. Wnioski

Zakres dostępnych terapii w zapobieganiu i leczeniu blizn oraz bliznowców stale się poszerza, dzięki oferowanym nowoczesnym strategiom. Dlatego też konieczne jest zebranie wiarygodnych danych dotyczących stosowania różnych metod leczenia. Idealne leczenie powinno być skuteczne, szybko działające i bezbolesne. Mimo ciągłego postępu w poszukiwaniu takiego rozwiązania, w tym momencie nie można jednoznacznie wyróżnić optymalnej metody. Terapie przynoszące najwięcej pozytywnych rezultatów, poparte licznymi wynikami badań, to między innymi terapia laserowa czy krioterapia wraz z iniekcjami kortykosteroidu. Dużą nadzieję pokłada się w nanotechnologii bioinżynierskiej i nowoczesnych metodach, które są obecnie na etapie wczesnych badań laboratoryjnych. Przyjęta strategia leczenia przez lekarza powinna zależeć od stadium dojrzałości, wielkości i charakteru blizny. Istotne jest również poprawne ustalenie planu leczenia już na etapie rany, w celu zapobiegnięcia powstania blizny. Postępowanie lecznicze musi sprostać oczekiwaniom pacjenta, jak również powinno stanowić ciągłą dyskusję w trakcie leczenia.

Referencje

1. Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, Jabbari E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019;25(4):294-311. doi:10.1089/ten.TEB.2018.0350
2. Bayat A, McGrouther DA, Ferguson MW. Skin scarring. *BMJ.* 2003;326(7380):88-92. doi:10.1136/bmj.326.7380.88
3. Park JW, Hwang SR, Yoon IS. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules.* 2017;22(8):1259. Published 2017 Jul 27. doi:10.3390/molecules22081259
4. Stoica AE, Grumezescu AM, Hermenean AO, Andronescu E, Vasile BS. Scar-Free Healing: Current Concepts and Future Perspectives. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(11):2179. Published 2020 Oct 31. doi:10.3390/nano10112179
5. Poetschke J, Gauglitz GG. Current options for the treatment of pathological scarring. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(5):467-477. doi:10.1111/ddg.13027
6. Ghazawi FM, Zargham R, Gilardino MS, Sasseville D, Jafarian F. Insights into the Pathophysiology of Hypertrophic Scars and Keloids: How Do They Differ?. *Adv Skin Wound Care.* 2018;31(1):582-595. doi:10.1097/01.ASW.0000527576.27489.0f
7. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp Dermatol.* 2021;30(1):146-161. doi:10.1111/exd.14121
8. Urciuolo F, Casale C, Imperato G, Netti PA. Bioengineered Skin Substitutes: the Role of Extracellular Matrix and Vascularization in the Healing of Deep Wounds. *J Clin Med.* 2019;8(12):2083. Published 2019 Dec 1. doi:10.3390/jcm8122083
9. Burrington JD. Wound healing in the fetal lamb. *J Pediatr Surg.* 1971;6(5):523-528. doi:10.1016/0022-3468(71)90373-3
10. Lorenz HP, Longaker MT, Perkocha LA, Jennings RW, Harrison MR, Adzick NS. Scarless wound repair: a human fetal skin model. *Development.* 1992;114(1):253-259.

11. Li M, Zhao Y, Hao H, Han W, Fu X. Theoretical and practical aspects of using fetal fibroblasts for skin regeneration. *Ageing Res Rev.* 2017;36:32-41. doi:10.1016/j.arr.2017.02.005
12. Akazawa Y, Yuki T, Yoshida H, Sugiyama Y, Inoue S. Activation of TRPV4 strengthens the tight-junction barrier in human epidermal keratinocytes. *Skin Pharmacol Physiol.* 2013;26(1):15-21. doi:10.1159/000343173
13. Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. *Cells.* 2019;8(6):607. Published 2019 Jun 18. doi:10.3390/cells8060607
14. Giri S, Machens HG, Bader A. Therapeutic potential of endogenous stem cells and cellular factors for scar-free skin regeneration. *Drug Discov Today.* 2019;24(1):69-84. doi:10.1016/j.drudis.2018.10.014
15. Hoerst K, van den Broek L, Sachse C, et al. Regenerative potential of adipocytes in hypertrophic scars is mediated by myofibroblast reprogramming. *J Mol Med (Berl).* 2019;97(6):761-775. doi:10.1007/s00109-019-01772-2
16. Jourdan M, Madfes DC, Lima E, Tian Y, Seité S. Skin Care Management For Medical And Aesthetic Procedures To Prevent Scarring. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:799-804. Published 2019 Oct 25. doi:10.2147/CCID.S218134
17. Huguier V, Giot JP, Simonneau M, et al. Oncostatin M exerts a protective effect against excessive scarring by counteracting the inductive effect of TGFβ1 on fibrosis markers. *Sci Rep.* 2019;9(1):2113. Published 2019 Feb 14. doi:10.1038/s41598-019-38572-0
18. Godwin J, Kuraitis D, Rosenthal N. Extracellular matrix considerations for scar-free repair and regeneration: insights from regenerative diversity among vertebrates. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;56:47-55. doi:10.1016/j.biocel.2014.10.011
19. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(3):119-136. doi:10.1089/wound.2013.0485

20. Rhett JM, Ghatnekar GS, Palatinus JA, O'Quinn M, Yost MJ, Gourdie RG. Novel therapies for scar reduction and regenerative healing of skin wounds. *Trends Biotechnol.* 2008;26(4):173-180. doi:10.1016/j.tibtech.2007.12.007
21. Lam MT, Nauta A, Meyer NP, Wu JC, Longaker MT. Effective delivery of stem cells using an extracellular matrix patch results in increased cell survival and proliferation and reduced scarring in skin wound healing. *Tissue Eng Part A.* 2013;19(5-6):738-747. doi:10.1089/ten.TEA.2012.0480
22. Yates CC, Bodnar R, Wells A. Matrix control of scarring. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(11):1871-1881. doi:10.1007/s00018-011-0663-0
23. Ladin DA, Garner WL, Smith DJ Jr. Excessive scarring as a consequence of healing. *Wound Repair Regen.* 1995;3(1):6-14. doi:10.1046/j.1524-475X.1995.30106.x
24. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104(5):1435-1458. doi:10.1097/00006534-199910000-00031
25. van der Veer WM, Bloemen MC, Ulrich MM, et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns.* 2009;35(1):15-29. doi:10.1016/j.burns.2008.06.020
26. Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K. Skin repair and scar formation: the central role of TGF-beta. *Expert Rev Mol Med.* 2003;5(8):1-22. Published 2003 Mar 21. doi:10.1017/S1462399403005817
27. Gilbert RWD, Vickaryous MK, Vilorio-Petit AM. Signalling by Transforming Growth Factor Beta Isoforms in Wound Healing and Tissue Regeneration. *J Dev Biol.* 2016;4(2):21. Published 2016 Jun 22. doi:10.3390/jdb4020021
28. Brigstock DR. Regulation of angiogenesis and endothelial cell function by connective tissue growth factor (CTGF) and cysteine-rich 61 (CYR61). *Angiogenesis.* 2002;5(3):153-165. doi:10.1023/a:1023823803510

29. Marshall CD, Hu MS, Leavitt T, Barnes LA, Lorenz HP, Longaker MT. Cutaneous Scarring: Basic Science, Current Treatments, and Future Directions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018;7(2):29-45. doi:10.1089/wound.2016.0696
30. Larson BJ, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless fetal wound healing: a basic science review. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(4):1172-1180. doi:10.1097/PRS.0b013e3181eae781
31. Yates CC, Hebda P, Wells A. Skin wound healing and scarring: fetal wounds and regenerative restitution. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2012;96(4):325-333. doi:10.1002/bdrc.21024
32. Naik-Mathuria B, Gay AN, Zhu X, Yu L, Cass DL, Olutoye OO. Age-dependent recruitment of neutrophils by fetal endothelial cells: implications in scarless wound healing. *J Pediatr Surg*. 2007;42(1):166-171. doi:10.1016/j.jpedsurg.2006.09.058
33. Ulrich M.M.W. (2020) Fetal Wound Healing. In: Téot L., Mustoe T.A., Middelkoop E., Gauglitz G.G. (eds) *Textbook on Scar Management*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44766-3_1
34. Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, Crombleholme TM. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg*. 2000;35(6):866-873. doi:10.1053/jpsu.2000.6868
35. Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, et al. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1852-1860. doi:10.1038/sj.jid.5701232
36. Hu MS, Maan ZN, Wu JC, et al. Tissue engineering and regenerative repair in wound healing. *Ann Biomed Eng*. 2014;42(7):1494-1507. doi:10.1007/s10439-014-1010-z
37. Yagi, L., Watanuki, L., Isaac, C., Gemperli, R., Nakamura, Y., & Ladeira, P. (2016). Human fetal wound healing: a review of molecular and cellular aspects. *European Journal of Plastic Surgery*, 39(4), 239–246. <https://doi.org/10.1007/s00238-016-1201-y>

38. Szpaderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA. Differential Injury Responses in Oral Mucosal and Cutaneous Wounds. *Journal of Dental Research*. 2003;82(8):621-626. doi:10.1177/154405910308200810
39. Wong JW, Gallant-Behm C, Wiebe C, et al. Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin: evidence from the red Duroc pig model and humans. *Wound Repair Regen*. 2009;17(5):717-729. doi:10.1111/j.1524-475X.2009.00531.x
40. Enoch, S., Moseley, R., Stephens, P. and Thomas, D. (2008), The oral mucosa: a model of wound healing with reduced scarring. *Oral Surgery*, 1: 11-21. <https://doi.org/10.1111/j.1752-248X.2007.00005.x>
41. Brand HS, Ligtenberg AJ, Veerman EC. Saliva and wound healing. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:52-60. doi:10.1159/000358784
42. Kong X, Fu J, Shao K, Wang L, Lan X, Shi J. Biomimetic hydrogel for rapid and scar-free healing of skin wounds inspired by the healing process of oral mucosa. *Acta Biomater*. 2019;100:255-269. doi:10.1016/j.actbio.2019.10.011
43. Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, et al. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(8):1017-1025. doi:10.1016/j.bjps.2014.04.011
44. Suetake T, Sasai S, Zhen YX, Ohi T, Tagami H. Functional analyses of the stratum corneum in scars. Sequential studies after injury and comparison among keloids, hypertrophic scars, and atrophic scars. *Arch Dermatol*. 1996;132(12):1453-1458.
45. Tandara AA, Mustoe TA. The role of the epidermis in the control of scarring: evidence for mechanism of action for silicone gel. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(10):1219-1225. doi:10.1016/j.bjps.2008.03.022
46. Berman B, Flores F. Comparison of a silicone gel-filled cushion and silicon gel sheeting for the treatment of hypertrophic or keloid scars. *Dermatol Surg*. 1999;25(6):484-486. doi:10.1046/j.1524-4725.1999.08292.x

47. Cruz-Korchin NI. Effectiveness of silicone sheets in the prevention of hypertrophic breast scars. *Ann Plast Surg.* 1996;37(4):345-348. doi:10.1097/00000637-199610000-00001
48. Gold MH, Foster TD, Adair MA, Burlison K, Lewis T. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. *Dermatol Surg.* 2001;27(7):641-644. doi:10.1046/j.1524-4725.2001.00356.x
49. Kim JS, Hong JP, Choi JW, Seo DK, Lee ES, Lee HS. The Efficacy of a Silicone Sheet in Postoperative Scar Management. *Adv Skin Wound Care.* 2016;29(9):414-420. doi:10.1097/01.ASW.0000488665.03896.3d
50. O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD003826. Published 2013 Sep 12. doi:10.1002/14651858.CD003826.pub3
51. Berman B, Perez OA, Konda S, et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg.* 2007;33(11):1291-1303. doi:10.1111/j.1524-4725.2007.33280.x
52. Willett M, Handfield K, Marquart J. Multimodal keloid therapy with excision, application of mitomycin C, and radiotherapy. *Dermatol Surg.* 2014;40(4):480-482. doi:10.1111/dsu.12423
53. Gupta M, Narang T. Role of mitomycin C in reducing keloid recurrence: patient series and literature review. *J Laryngol Otol.* 2011;125(3):297-300. doi:10.1017/S0022215110002045
54. Seo SH, Sung HW. Treatment of keloids and hypertrophic scars using topical and intralesional mitomycin C. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012;26(5):634-638. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04140.x
55. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):1024-1031. doi:10.1016/j.jaad.2006.03.022
56. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids.

- J Am Acad Dermatol. 2002;47(4 Suppl):S209-S211. doi:10.1067/mjd.2002.126585
57. Chuangsuwanich A, Gunjittisomram S. The efficacy of 5% imiquimod cream in the prevention of recurrence of excised keloids. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(7):1363-1367.
58. Martín-García RF. Imiquimod: an effective alternative for the treatment of invasive cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):371-374. doi:10.1111/j.1524-4725.2005.31093
59. Stashower ME. Successful treatment of earlobe keloids with imiquimod after tangential shave excision. *Dermatol Surg.* 2006;32(3):380-386. doi:10.1111/j.1524-4725.2006.32077.x
60. Sharma S, Bhanot A, Kaur A, Dewan SP. Role of liquid nitrogen alone compared with combination of liquid nitrogen and intralesional triamcinolone acetonide in treatment of small keloids. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(4):258-261. doi:10.1111/j.1473-2165.2007.00344.x
61. Viera MH, Amini S, Valins W, Berman B. Innovative therapies in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(5):20-26.
62. CAÇÃO, F.M., TANAKA, V. and MESSINA, M.C.d.L. (2009), Failure of Imiquimod 5% Cream to Prevent Recurrence of Surgically Excised Trunk Keloids. *Dermatologic Surgery*, 35: 629-633.
63. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8(6):362-368. doi:10.1001/archfaci.8.6.362
64. Thomas JR, Somenek M. Scar revision review. *Arch Facial Plast Surg.* 2012;14(3):162-174. doi:10.1001/archfacial.2012.223
65. Shockley WW. Scar revision techniques: z-plasty, w-plasty, and geometric broken line closure. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011;19(3):455-463. doi:10.1016/j.fsc.2011.06.002
66. Thomas JR, Somenek M. Scar revision review. *Arch Facial Plast Surg.* 2012;14(3):162-174. doi:10.1001/archfacial.2012.223
67. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8(6):362-368. doi:10.1001/archfaci.8.6.362

68. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110(2):560-571. doi:10.1097/00006534-200208000-00031
69. Ardehali B, Nouraei SA, Van Dam H, Dex E, Wood S, Nduka C. Objective assessment of keloid scars with three-dimensional imaging: quantifying response to intralesional steroid therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(2):556-561. doi:10.1097/01.prs.0000252505.52821.76
70. Chowdri NA, Masarat M, Mattoo A, Darzi MA. Keloids and hypertrophic scars: results with intraoperative and serial postoperative corticosteroid injection therapy. *Aust N Z J Surg.* 1999;69(9):655-659. doi:10.1046/j.1440-1622.1999.01658.x
71. Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Khan M. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10-year follow-up study. *Br J Plast Surg.* 1992;45(5):374-379. doi:10.1016/0007-1226(92)90008-1
72. Kiil J. Keloids treated with topical injections of triamcinolone acetate (kenalog). Immediate and long-term results. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1977;11(2):169-172. doi:10.3109/02844317709025514
73. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:103-114. Published 2013 Apr 24. doi:10.2147/CCID.S35252
74. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence. *Dermatol Surg.* 2014;40(8):817-824. doi:10.1111/dsu.0000000000000049
75. Yosipovitch G, Widijanti Sugeng M, Goon A, Chan YH, Goh CL. A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study. *J Dermatolog Treat.* 2001;12(2):87-90. doi:10.1080/095466301317085363
76. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.*

- 2013;6:103-114. Published 2013 Apr 24. doi:10.2147/CCID.S35252
77. Gassner HG, Brissett AE, Otley CC, et al. Botulinum toxin to improve facial wound healing: A prospective, blinded, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1023-1028. doi:10.4065/81.8.1023
78. Viera MH, Amini S, Valins W, Berman B. Innovative therapies in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(5):20-26.
79. España A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol Surg.* 2001;27(1):23-27.
80. Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg.* 2006;32(8):1023-1030. doi:10.1111/j.1524-4725.2006.32225.x
81. Saray Y, Güleç AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. *Int J Dermatol.* 2005;44(9):777-784. doi:10.1111/j.1365-4632.2005.02633.x
82. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:103-114. Published 2013 Apr 24. doi:10.2147/CCID.S35252
83. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8(6):362-368. doi:10.1001/archfaci.8.6.362
84. Berman B, Duncan MR. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alfa-2b results in a selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(4 Pt 1):694-702. doi:10.1016/s0190-9622(89)70239-5
85. Tredget EE, Shankowsky HA, Pannu R, et al. Transforming growth factor-beta in thermally injured patients with hypertrophic scars: effects of interferon alpha-2b. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(5):1317-1330. doi:10.1097/00006534-199810000-00001

86. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:103-114. Published 2013 Apr 24. doi:10.2147/CCID.S35252
87. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence. *Dermatol Surg*. 2014;40(8):817-824. doi:10.1111/dsu.0000000000000049
88. Nast A, Eming S, Fluhr J, et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(10):747-762. doi:10.1111/j.1610-0387.2012.08012.x
89. Thomas JR, Somenek M. Scar revision review. *Arch Facial Plast Surg*. 2012;14(3):162-174. doi:10.1001/archfacial.2012.223
90. Reid WH, Evans JH, Naismith RS, Tully AE, Sherwin S. Hypertrophic scarring and pressure therapy. *Burns Incl Therm Inj*. 1987;13 Suppl:S29-S32. doi:10.1016/0305-4179(87)90090-8
91. Wiseman J, Simons M, Kimble R, Tyack Z. Variability of pressure at the pressure garment-scar interface in children after burn: A pilot longitudinal cohort study. *Burns*. 2019;45(1):103-113. doi:10.1016/j.burns.2018.08.029
92. Anzarut A, Olson J, Singh P, Rowe BH, Tredget EE. The effectiveness of pressure garment therapy for the prevention of abnormal scarring after burn injury: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62(1):77-84. doi:10.1016/j.bjps.2007.10.052
93. Bernstein EF. The pulsed-dye laser for treatment of cutaneous conditions. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144(5):557-572
94. Kuo YR, Jeng SF, Wang FS, et al. Flashlamp pulsed dye laser (PDL) suppression of keloid proliferation through down-regulation of TGF-beta1 expression and extracellular matrix expression. *Lasers Surg Med*. 2004;34(2):104-108. doi:10.1002/lsm.10206
95. Reiken SR, Wolfort SF, Berthiaume F, Compton C, Tompkins RG, Yarmush ML. Control of hypertrophic scar growth using selective photothermolysis. *Lasers Surg Med*. 1997;21(1):7-12. doi:10.1002/(sici)1096-9101(1997)21:1<7::aid-lsm2>3.0.co;2-u

96. Alster TS, Nanni CA. Pulsed dye laser treatment of hypertrophic burn scars. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(6):2190-2195. doi:10.1097/00006534-199811000-00060
97. Wanitphakdeedecha R, Jantarakolica T, Ng JNC, et al. The Cost-Effectiveness of Pulsed-Dye Laser Therapy Among Thai Patients with Facial Port-Wine Stain: A Retrospective Study and Economic Evaluation. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(2):465-473. doi:10.1007/s13555-021-00484-1
98. Pacheco Guimarães PAM, Haddad A, Sabino Neto M, Lage FC, Ferreira LM. Striae distensae after breast augmentation: treatment using the nonablative fractionated 1550-nm erbium glass laser. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(3):636-642. doi:10.1097/PRS.0b013e31827c7010
99. Amann PM, Marquardt Y, Steiner T, et al. Effects of non-ablative fractional erbium glass laser treatment on gene regulation in human three-dimensional skin models. *Lasers Med Sci.* 2016;31(3):397-404. doi:10.1007/s10103-015-1863-x
100. Reinholz M, Schwaiger H, Heppt MV, et al. Comparison of Two Kinds of Lasers in the Treatment of Acne Scars. *Facial Plast Surg.* 2015;31(5):523-531. doi:10.1055/s-0035-1567814
101. Arsiwala SZ, Desai SR. Fractional Carbon Dioxide Laser: Optimizing Treatment Outcomes for Pigmented Atrophic Acne Scars in Skin of Color. *J Cutan Aesthet Surg.* 2019;12(2):85-94. doi:10.4103/JCAS.JCAS_171_18
102. Choi JE, Oh GN, Kim JY, Seo SH, Ahn HH, Kye YC. Ablative fractional laser treatment for hypertrophic scars: comparison between Er:YAG and CO2 fractional lasers. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(4):299-303. doi:10.3109/09546634.2013.782090
103. Tierney E, Mahmoud BH, Srivastava D, Ozog D, Kouba DJ. Treatment of surgical scars with nonablative fractional laser versus pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *Dermatol Surg.* 2009;35(8):1172-1180. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01085.x

104. Kim DH, Ryu HJ, Choi JE, Ahn HH, Kye YC, Seo SH. A comparison of the scar prevention effect between carbon dioxide fractional laser and pulsed dye laser in surgical scars. *Dermatol Surg.* 2014;40(9):973-978. doi:10.1097/01.DSS.0000452623.24760.9c
105. Thomas JR, Somenek M. Scar revision review. *Arch Facial Plast Surg.* 2012;14(3):162-174. doi:10.1001/archfacial.2012.223
106. Poulos E, Taylor C, Solish N. Effectiveness of dermasanding (manual dermabrasion) on the appearance of surgical scars: a prospective, randomized, blinded study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(6):897-900. doi:10.1067/mjd.2003.453
107. Nast A, Eming S, Fluhr J, et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(10):747-762. doi:10.1111/j.1610-0387.2012.08012.x
108. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:103-114. Published 2013 Apr 24. doi:10.2147/CCID.S35252
109. Har-Shai Y, Amar M, Sabo E. Intralesional cryotherapy for enhancing the involution of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(6):1841-1852. doi:10.1097/01.PRS.0000056868.42679.05
110. Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1--evaluating the evidence. *Dermatol Surg.* 2014;40(8):817-824. doi:10.1111/dsu.0000000000000049
111. Yosipovitch G, Widijanti Sugeng M, Goon A, Chan YH, Goh CL. A comparison of the combined effect of cryotherapy and corticosteroid injections versus corticosteroids and cryotherapy alone on keloids: a controlled study. *J Dermatolog Treat.* 2001;12(2):87-90. doi:10.1080/095466301317085363
112. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:103-114. Published 2013 Apr 24. doi:10.2147/CCID.S35252

113. Har-Shai Y, Brown W, Labbé D, et al. Intralesional cryosurgery for the treatment of hypertrophic scars and keloids following aesthetic surgery: the results of a prospective observational study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2008;7(3):169-175. doi:10.1177/1534734608322813
114. Bijlard E, Timman R, Verduijn GM, Niessen FB, Hovius SER, Mureau MAM. Intralesional cryotherapy versus excision with corticosteroid injections or brachytherapy for keloid treatment: Randomised controlled trials. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(6):847-856. doi:10.1016/j.bjps.2018.01.033
115. Kim DH, Ryu HJ, Choi JE, Ahn HH, Kye YC, Seo SH. A comparison of the scar prevention effect between carbon dioxide fractional laser and pulsed dye laser in surgical scars. *Dermatol Surg*. 2014;40(9):973-978. doi:10.1097/01.DSS.0000452623.24760.9c
116. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83(3):835-870. doi:10.1152/physrev.2003.83.3.835
117. Park JW, Hwang SR, Yoon IS. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules*. 2017;22(8):1259. Published 2017 Jul 27. doi:10.3390/molecules22081259
118. White LA, Mitchell TI, Brinckerhoff CE. Transforming growth factor beta inhibitory element in the rabbit matrix metalloproteinase-1 (collagenase-1) gene functions as a repressor of constitutive transcription. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1490(3):259-268. doi:10.1016/s0167-4781(00)00002-6
119. Hinz B. Myofibroblasts. *Exp Eye Res*. 2016;142:56-70. doi:10.1016/j.exer.2015.07.009
120. Tyrone JW, Marcus JR, Bonomo SR, Mogford JE, Xia Y, Mustoe TA. Transforming growth factor beta3 promotes fascial wound healing in a new animal model. *Arch Surg*. 2000;135(10):1154-1159. doi:10.1001/archsurg.135.10.1154
121. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Cell Sci*. 1995;108(Pt 3):985-1002

122. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, et al. Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):323-333. doi:10.1002/art.22289
123. Zhang T, Wang XF, Wang ZC, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- β /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110287. doi:10.1016/j.biopha.2020.110287
124. Sogabe Y, Abe M, Yokoyama Y, Ishikawa O. Basic fibroblast growth factor stimulates human keratinocyte motility by Rac activation. *Wound Repair Regen.* 2006;14(4):457-462. doi:10.1111/j.1743-6109.2006.00143.x
125. Sasaki T. The effects of basic fibroblast growth factor and doxorubicin on cultured human skin fibroblasts: relevance to wound healing. *J Dermatol.* 1992;19(11):664-666. doi:10.1111/j.1346-8138.1992.tb03755.x
126. Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg.* 1992;216(4):401-408. doi:10.1097/0000658-199210000-00002
127. Dolivo DM, Larson SA, Dominko T. FGF2-mediated attenuation of myofibroblast activation is modulated by distinct MAPK signaling pathways in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2017;88(3):339-348. doi:10.1016/j.jdermsci.2017.08.013
128. Kashpur O, LaPointe D, Ambady S, Ryder EF, Dominko T. FGF-2-induced effects on transcriptome associated with regeneration competence in adult human fibroblasts. *BMC Genomics.* 2013;14:656. Published 2013 Sep 26. doi:10.1186/1471-2164-14-656
129. Grella A, Kole D, Holmes W, Dominko T. FGF2 Overrides TGF β 1-Driven Integrin ITGA11 Expression in Human Dermal Fibroblasts. *J Cell Biochem.* 2016;117(4):1000-1008. doi:10.1002/jcb.25386

130. Correia AC, Moonen JR, Brinker MG, Krenning G. FGF2 inhibits endothelial-mesenchymal transition through microRNA-20a-mediated repression of canonical TGF- β signaling. *J Cell Sci.* 2016;129(3):569-579. doi:10.1242/jcs.176248
131. Chen, P.-Y. et al. Fibroblast growth factor (FGF) signaling regulates transforming growth factor beta (TGF β)-dependent smooth muscle cell phenotype modulation. *Sci. Rep.* 6, 33407; doi: 10.1038/srep33407 (2016).
132. Singh S, Gupta A, Gupta B. Scar free healing mediated by the release of aloe vera and manuka honey from dextran bionanocomposite wound dressings. *Int J Biol Macromol.* 2018;120(Pt B):1581-1590. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.09.124
133. Kim HS, Sun X, Lee JH, Kim HW, Fu X, Leong KW. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;146:209-239. doi:10.1016/j.addr.2018.12.014
134. Üstündağ Okur N, Hökenek N, Okur ME, et al. An alternative approach to wound healing field; new composite films from natural polymers for mupirocin dermal delivery. *Saudi Pharm J.* 2019;27(5):738-752. doi:10.1016/j.jsps.2019.04.010
135. Zhang N, Gao T, Wang Y, et al. Modulating cationicity of chitosan hydrogel to prevent hypertrophic scar formation during wound healing. *Int J Biol Macromol.* 2020;154:835-843. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.03.161
136. Singh S, Gupta A, Sharma D, Gupta B. Dextran based herbal nanobiocomposite membranes for scar free wound healing. *Int J Biol Macromol.* 2018;113:227-239. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.02.097
137. Hajjalyani M, Tewari D, Sobarzo-Sánchez E, Nabavi SM, Farzaei MH, Abdollahi M. Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: therapeutic targets and drug delivery systems. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:5023-5043. Published 2018 Sep 3. doi:10.2147/IJN.S174072

138. Coentro JQ, Pugliese E, Hanley G, Raghunath M, Zeugolis DI. Current and upcoming therapies to modulate skin scarring and fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;146:37-59. doi:10.1016/j.addr.2018.08.009
139. Fahmy A., Zaid H., Ibrahim M. Optimizing the electrospun parameters which affect the preparation of nanofibers. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2019;9:4463–4473
140. Zhang D, Cai G, Mukherjee S, et al. Elastic, Persistently Moisture-Retentive, and Wearable Biomimetic Film Inspired by Fetal Scarless Repair for Promoting Skin Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(5):5542-5556. doi:10.1021/acsami.9b20185
141. Pandey VK, Ajmal G, Upadhyay SN, Mishra PK. Nano-fibrous scaffold with curcumin for anti-scar wound healing. *Int J Pharm.* 2020;589:119858. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119858
142. Jeon EY, Choi BH, Jung D, Hwang BH, Cha HJ. Natural healing-inspired collagen-targeting surgical protein glue for accelerated scarless skin regeneration. *Biomaterials.* 2017;134:154-165. doi:10.1016/j.biomaterials.2017.04.041
143. Han B, Fang WH, Zhao S, Yang Z, Hoang BX. Zinc sulfide nanoparticles improve skin regeneration. *Nanomedicine.* 2020;29:102263. doi:10.1016/j.nano.2020.102263
144. Manuja A, Raguvaran R, Kumar B, Kalia A, Tripathi BN. Accelerated healing of full thickness excised skin wound in rabbits using single application of alginate/acacia based nanocomposites of ZnO nanoparticles. *Int J Biol Macromol.* 2020;155:823-833. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.03.221
145. Koga AY, Felix JC, Silvestre RGM, et al. Evaluation of wound healing effect of alginate film containing Aloe vera gel and cross-linked with zinc chloride. *Acta Cir Bras.* 2020;35(5):e202000507. Published 2020 Jul 3. doi:10.1590/s0102-865020200050000007
146. Qiu H, Liu S, Wu K, Zhao R, Cao L, Wang H. Prospective application of exosomes derived from adipose-derived stem cells in skin wound healing: A review. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(3):574-581. doi:10.1111/jocd.13215

147. Yu J, Wang MY, Tai HC, Cheng NC. Cell sheet composed of adipose-derived stem cells demonstrates enhanced skin wound healing with reduced scar formation. *Acta Biomater.* 2018;77:191-200. doi:10.1016/j.actbio.2018.07.022
148. Dong Y, Cui M, Qu J, et al. Conformable hyaluronic acid hydrogel delivers adipose-derived stem cells and promotes regeneration of burn injury. *Acta Biomater.* 2020;108:56-66. doi:10.1016/j.actbio.2020.03.040
149. Casado-Díaz A, Quesada-Gómez JM, Dorado G. Extracellular Vesicles Derived From Mesenchymal Stem Cells (MSC) in Regenerative Medicine: Applications in Skin Wound Healing. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:146. Published 2020 Mar 3. doi:10.3389/fbioe.2020.00146
150. Ha DH, Kim HK, Lee J, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells.* 2020;9(5):1157. Published 2020 May 7. doi:10.3390/cells9051157
151. Jiang T, Wang Z, Sun J. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulate cutaneous wound healing mediates through TGF- β /Smad signaling pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):198. Published 2020 May 24. doi:10.1186/s13287-020-01723-6

POWIĘKSZANIE PIERSI - AKTUALNA WIEDZA I INNOWACJE

Zofia Graca, Martyna Żurek, Anna Kozub, Katarzyna Grudnik

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Rozmiar biustu stanowi dla wielu kobiet źródło kompleksów i doprowadza do utraty pewności siebie. Powiększanie biustu to jeden z najczęściej przeprowadzanych zabiegów w dziedzinie chirurgii plastycznej. Niniejszy artykuł poświęcono przedstawieniu nowoczesnych technik oraz materiałów stosowanych w implantologii piersi. Obecnie najczęściej wykorzystuje się występujące w wielu kształtach i rozmiarach implanty silikonowe, bądź wypełnione solą fizjologiczną, natomiast hybrydę obu typów stanowią nowatorskie *Ideal Implants*. W nowoczesnej medycynie estetycznej dominują innowacyjne modele implantów gładkich, u których wyeliminowano wiele wad charakterystycznych dla implantów teksturowanych. Technikę wszczepiania implantów i ich umiejscowienie dobiera się w oparciu o potrzeby, styl życia i budowę ciała pacjentki. Coraz częściej wybieraną metodą jest transfer tłuszczu w celu najbardziej naturalnego powiększenia i ujędrnienia piersi. Nowoczesna chirurgia plastyczna dąży zatem do wykorzystania procedur i materiałów pozwalających na maksymalną personalizację zabiegu i zminimalizowanie wystąpienia ewentualnych powikłań pooperacyjnych.

Słowa kluczowe: powiększanie piersi, implanty, transfer tłuszczu, chirurgia plastyczna, IDEAL IMPLANT

Abstract: Breast size is a source of complexes for many women and leads to loss of self-confidence. Breast augmentation is one of the most frequently performed procedures in the field of plastic surgery. This article presents modern techniques and materials used in breast implantology. Currently, the most commonly used are silicone implants in many shapes and sizes or filled with saline, while the hybrid of both types are the innovative *Ideal Implants*. Modern aesthetic medicine is dominated by innovative models of smooth implants, in which many of the defects characteristic of textured implants have been eliminated. The technique of implanting the implants and their placement is selected on the basis of the patient's needs, lifestyle and body structure. An increasingly popular method is fat transfer for the most natural enlargement and firmness of the breasts. Therefore, modern plastic surgery aims to use procedures and materials that allow for maximum personalization of the procedure and minimizing the occurrence of possible postoperative complications.

Keywords: breast augmentation, implants, fat grafting, plastic surgery, IDEAL IMPLANT

1. Wstęp

Rozmiar piersi był i jest dla wielu kobiet kwestią bardzo istotną. Od lat toczony jest wyścig w dążeniu do osiągnięcia biustu idealnego. Wydawać by się mogło, że w skali problemów świata medycyny ten nie należy do tych największych, natomiast okazuje się, że przed wprowadzeniem nowoczesnych metod i materiałów, kobiety decydowały się na podjęcie ryzyka utraty życia i zdrowia w imię wyglądu. Zanim w 1962 r. Cronin i Gerow zaprezentowali pierwsze silikonowe implanty, stosowano takie metody jak: zastrzyki z gliceryny, oleju silikonowego, a nawet jadu węża¹. Z biegiem lat, technologie wykorzystywane w tej dziedzinie medycyny ewoluowały o nowe materiały - silikon, sól fizjologiczną, czy gąbki. Każdy rodzaj implantów ma swoje wady i zalety², i jest dobierany pod kątem wymagań pacjentki. Zabieg powiększania piersi jest nadal najczęściej wykonywaną operacją z gałęzi chirurgii plastycznej. W 2020 roku wykonano 1 624 281 takich zabiegów na całym świecie, z czego 371 997 w samych Stanach Zjednoczonych, co stanowi 25,0% wszystkich przeprowadzonych tam zabiegów chirurgii plastycznej³. Można zatem wnioskować, że jedną z przyczyn stałego rozwoju technik i unowocześniania stosowanych implantów jest ogromny popyt na powyższą procedurę. Od 1997 roku liczba operacji powiększania piersi w Stanach Zjednoczonych wzrosła o 207%⁴. Na przestrzeni lat, właściwości zarówno gładkich, jak i teksturowanych implantów zmieniły się ze względu na postęp technologiczny i ewolucję w technikach chirurgicznych. Silikonowe implanty dostępne aktualnie w Stanach Zjednoczonych to te należące do czwartej i piątej generacji. Pochodzą one od producentów t.j. *Sientra*, *Allergan* oraz *Mentor*⁵. Nowinkę na rynku stanowi tzw. *Ideal Implant* łączący zalety zarówno implantów silikonowych, jak i tych wypełnionych solą fizjologiczną.

2. Podstawowe rodzaje implantów piersi

2.1. Implanty wypełnione solą fizjologiczną

Implanty piersi wypełnione solą fizjologiczną stanowią alternatywę dla wkładek silikonowych. O doborze odpowiedniego implantu decyduje m. in. sylwetka pacjentki. Osobom szczupłym nie zaleca się implantów wypełnionych solą fizjologiczną. Główną zaletą tego typu wkładki jest o wiele mniejsze cięcie wykonywane podczas zabiegu - rzędu jedynie 3-4 cm oraz łatwość wymiany czy usunięcia implantu. Są one również tańszym i bezpieczniejszym

rozwiązaniem przy ewentualnym uszkodzeniu, gdyż sól fizjologiczna samostnie się wchłonie. Do wad powyższych implantów należy możliwość rozszczelnienia oraz mniej naturalny efekt, który można nimi uzyskać^{6,7}. Należy natomiast zaznaczyć, iż pomimo wielu zalet solnych implantów, odchodzi się od nich na rzecz najnowocześniejszych silikonowych rozwiązań (czwartej i piątej generacji), gdzie ryzyko powikłań jest o wiele mniejsze niż kiedyś. Dowodem na to jest fakt, że w 2020 roku implanty wypełnione solą fizjologiczną były wykorzystywane przez 29,4% chirurgów plastycznych w USA, podczas gdy silikonowe - przez 82,4%^{3,8}.

2.1. Implanty silikonowe



Rycina 1. Porównanie implantów wypełnionych solą fizjologiczną (saline) z implantami silikonowymi (silicone) z uwzględnieniem różnych profili implantów [Źródło: <https://mediranco.com/latest-types-of-breast-implants-in-2020/>]

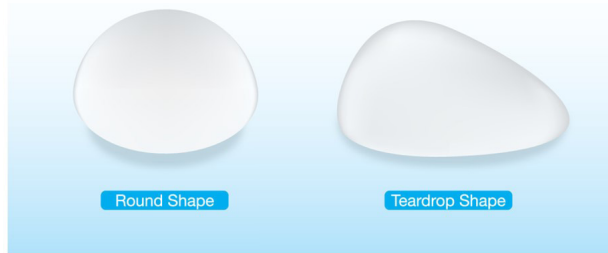
Wiele kobiet decyduje się na zastosowanie implantów silikonowych ze względu na ich naturalną konsystencję i bardziej efektowny wygląd biustu po ich wszczepieniu. Wyższa niż w przypadku implantów wypełnionych solą fizjologiczną cena nie jest jedyną wadą tego rozwiązania. Wkładki silikonowe charakteryzują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia kontraktury kapsułkowej, czyli torebki łącznotkankowej, która tworzy się jako komplikacja po zabiegach chirurgicznych⁷. Implanty nowszych generacji na szczęście pozwoliły na zmniejszenie częstości występowania tego zjawiska⁹. Kolejną kwestią, którą należy rozważyć decydując się na ten rodzaj wypełnienia jest zwiększone ryzyko pęknięć trudnych do wykrycia palpacyjnie, przez co należy monitorować stan implantów za pomocą rezonansu magnetycznego¹⁰. Podobnie jak w przypadku kontraktury kapsułkowej, implanty najnowszych generacji (wypełnione kohezyjnym żelem) cechują się o wiele mniejszym ryzykiem

pęknięcia (wystąpiło ono jedynie u 1,1% pacjentów w przeciągu 6 lat od zabiegu)¹¹. Ze względu na postęp technologiczny i tym samym minimalizację ryzyka ewentualnych powikłań, w dzisiejszych czasach, silikonowe implanty dominują nad solnymi⁸.

3. Podział implantów piersi ze względu na kształt

Kształt implantu piersi może być okrągły lub anatomiczny, „łezkowaty” (teardrop). Implanty anatomiczne różnią się od okrągłych tym, że ich kształt zbliżony jest do naturalnego zarysu piersi. Zostały one zaprojektowane w ten sposób, by uzyskany efekt był jak najbardziej naturalny i pasujący do sylwetki ciała. Piersi powiększone implantami anatomicznymi, w przeciwieństwie do standardowych implantów silikonowych mogą się okazać twardsze w dotyku ze względu na większą gęstość zastosowanego żelu. Wybór kształtu wkładki zależy w dużym stopniu od preferencji pacjentki, ale również od indywidualnych predyspozycji fizycznych. W przypadku implantów okrągłych, na przestrzeni ostatnich lat wyróżniono te o niskim i wysokim profilu, przy czym implanty wysokie wykonane są zwykle przy wykorzystaniu nowocześniejszych technologii i charakteryzują się lepszymi właściwościami organoleptycznymi¹²⁻¹⁷. Dobranie odpowiedniego kształtu implantu jest zatem jednym z kluczowych elementów procesu powiększania piersi¹⁸. Po wprowadzeniu implantów anatomicznych, jako nowinki w dziedzinie medycyny estetycznej, pojawiło się wiele kontrowersji związanych ze zwiększoną możliwością rotacji implantów w ciele pacjentki¹⁹. Przeprowadzono z tej przyczyny wiele badań, w celu sprawdzenia prawdziwości tej tezy. Okazało się, iż anatomiczne implanty nie stanowią zagrożenia, pod warunkiem, że wszczepiane są one przez doświadczonego chirurga potrafiącego dobrać odpowiednią technikę do konkretnego modelu implantu. Przy prawidłowo przeprowadzonym zabiegu, efekt będzie zadowalający zarówno w przypadku zastosowania implantów okrągłych, jak i anatomicznych^{19,20}. Niektóre badania udowodniły, że kształt dobrze dobranych i ulokowanych implantów jest praktycznie niemożliwy do odróżnienia na podstawie fotografii²¹.

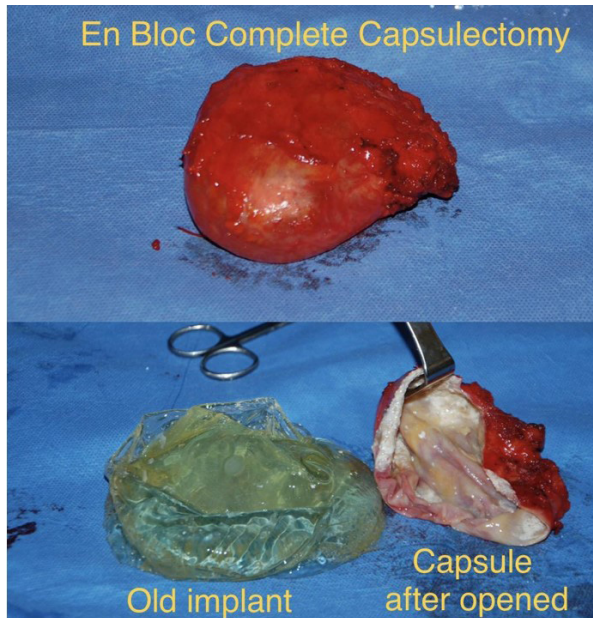
Breast Implant Shapes



Rycina 2. Porównanie kształtów implantów piersi. Po lewej implant okrągły, a po prawej implant anatomiczny [Źródło: <https://www.drlilyvrtik.com.au/blog/types-of-breast-implants---how-do-i-pick>]

4. Implanty gładkie i teksturowane

W nowoczesnej chirurgii plastycznej implanty można podzielić na gładkie i teksturowane, przy czym wśród tych drugich wyróżnia się głównie mikroteksturowane i makroteksturowane^{22,23}. Pierwsze modele implantów otoczonych teksturowaną powłoką pojawiły się już ponad 50 lat temu w odpowiedzi na implanty gładkie pierwszej generacji, przez które często dochodziło do przykurczu torebki włóknistej czyli inaczej kontraktury kapsułkowej²⁴. Implanty teksturowane zaprojektowano w taki sposób, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia powyższego zjawiska^{25,26}. Kolejną ich zaletą miała być ochrona przed poruszaniem się implantu w tkance i ewentualną rotacją, co finalnie sprawiało, że piersi miały prezentować się lepiej niż w przypadku implantów gładkich^{27,28}. Wraz z upływem lat i rozwojem technologii, zauważono, iż teksturowane implanty nie spełniały oczekiwań²⁹⁻³¹. Badania wykonane przez doktora Siebera w 2017 roku dowiodły, że teksturowane, anatomiczne implanty obracały się w 42% przypadków oraz wykazały, że nie ma faktycznych dowodów na ochronę implantu przed poruszaniem się dzięki teksturyzacji³¹. Obiektem zainteresowań stało się również twierdzenie o obniżonym ryzyku przykurczu torebki włóknistej dzięki użyciu wkładek teksturowanych. Ponownie, dwie metaanalizy dowiodły, iż nie wykazują one zmniejszenia możliwości wystąpienia tego zjawiska w momencie, gdy implant umieszczony jest pod mięśniem piersiowym, co stanowi preferowane przez większość współczesnych chirurgów miejsce umieszczenia implantu^{25,26}.



Rycina 3. Kontraktura kapsułkowa przed i po usunięciu z implantu [Źródło: <https://www.chrissaundersmd.com/educational-videos-and-review-on-capsular-contracture-complete-capsulectomy-and-the-en-bloc-technique/>]

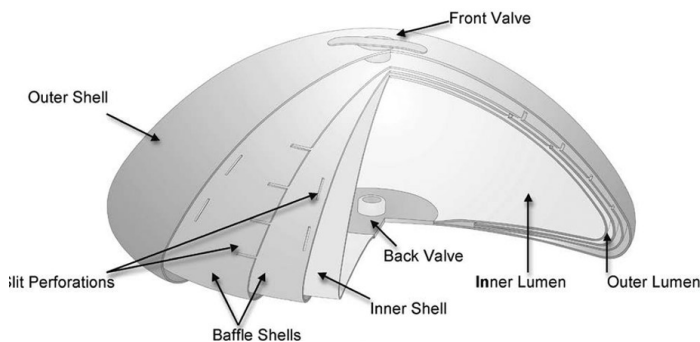
Najnowocześniejsze implanty gładkie bardzo różnią się od tych pierwszej generacji, przez co z powodzeniem wyparły modele teksturowane. Według danych statystycznych dotyczących najnowszych modeli implantów gładkich, kontraktura kapsułkowa wystąpiła u mniej niż 1% pacjentów w ciągu 5 lat od zabiegu^{29,32}. Kolejną ważną kwestią jest zależność pomiędzy rodzajem powłoki otaczającej implant, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia anaplastycznego chłoniaka wielokomórkowego związanego z wszczepieniem implantów piersiowych (*ang. breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma BIA-ALCL*)³³. W 2011 roku, Agencja Żywności i Leków (*ang. U. S Food and Drug Administration US FDA*) odkryła negatywny wpływ implantów teksturowanych na rozwój BIA-ALCL. Pomimo tego, w latach 2011-2015 nastąpił nieznaczny wzrost zainteresowania powyższymi rodzajami implantów³⁴. Pozostają one jednak nadal w mniejszości w stosunku do nowoczesnych implantów gładkich, które na rynku amerykańskim stanowią 92% wykorzystywanych implantów. Europę, Amerykę Południową i Oceanię charakteryzuje nieco inny trend, ponieważ implanty teksturowane są tam stosowane częściej^{35,36}. Warto jednak zaznaczyć, że implanty gładkie są zdecydowanie bezpieczniejsze w kontekście ewentualnego rozwoju BIA-ALCL. Zgodnie

z danymi na styczeń 2020 roku, US FDA otrzymało 733 zgłoszenia przypadków BIA-ALCL, z czego 68% przypadków było związanych z implantami teksturowanymi, a tylko 4% z gładkimi. Liczby te są zatem kolejnym uzasadnieniem dominacji implantów gładkich najnowszych generacji³⁷.

4.1. IDEAL IMPLANT® (*structured breast implant*)

Jednym z innowacyjnych projektów związanych ze światem nowoczesnej chirurgii plastycznej piersi jest *IDEAL IMPLANT*®. Łączy on w swojej budowie zarówno cechy implantu silikonowego, jak i solnego³⁸. Podczas projektowania modelu, skupiono się na zaletach obu wcześniej znanych typów implantów. Wypełnienie w postaci soli fizjologicznej zapewnia zwiększone bezpieczeństwo w razie ewentualnego rozszczelnienia czy pęknięcia implantu. *IDEAL IMPLANT*® składa się również z szeregu silikonowych osłonek, które otaczają ustrukturyzowany rdzeń z wieloma przegrodami wypełnionymi wcześniej wspomnianą solą fizjologiczną [Rycina 4.]. Jego innowacyjna budowa pozwoliła na pozbycie się wad charakterystycznych dla starszych generacji implantów; takich jak poczucie nienaturalności biustu (w przypadku implantów solnych), czy ryzyko wystąpienia trudno wykrywalnych pęknięć (implanty silikonowe). Oprócz tego, *IDEAL IMPLANT*® cechuje się okrągłym kształtem i gładką powłoką zewnętrzną³⁹. Głównym zamysłem projektu była zatem maksymalizacja korzyści estetycznych przy zachowaniu najwyższego poziomu bezpieczeństwa. Zgodnie z zapewnieniami producenta, *IDEAL IMPLANT*® jest łatwiejszy do ewentualnego usunięcia, a jego wszczepienie wymaga niewielkiego nacięcia tkanki⁴⁰. Kolejną kwestią, którą warto zaznaczyć jest poziom ryzyka wystąpienia przykurczu torebki ścięgnowej przy wykorzystaniu omawianego modelu. Firma produkująca ten innowacyjny wynalazek zapewnia, że kolejną z jego rozlicznych zalet jest bardzo niewielkie prawdopodobieństwo pojawienia się kontraktury kapsułkowej, która stanowi poważne powikłanie po tego typu zabiegach. W celu sprawdzenia czy powyższe obietnice znajdują swoje odzwierciedlenie w rzeczywistości, wykonano sześciolateczne badanie na grupie 502 kobiet po zabiegu powiększenia piersi z użyciem *IDEAL IMPLANT*®. Skupiło się ono przede wszystkim na ocenie satysfakcji z implantów oraz analizie ryzyka wystąpienia pęknięć i kontraktury kapsułkowej w porównaniu do wcześniej znanych modeli implantów piersi. Po 6 latach, poziom satysfakcji wyniósł 89,7% (w przypadku pacjentek, które powiększały biust po raz pierwszy) i 91,6% (w przypadku pacjentek wymieniających stare implanty na *IDEAL IMPLANT*®). Kontraktura kapsułkowa pojawiła się u

5,7% badanych z *IDEAL IMPLANTS*[®]. Dla porównania, to samo zjawisko wystąpiło u średnio 11,2% kobiet ze standardowymi modelami silikonowymi i solnymi nowych generacji (*Allergan Silicone Gel, Mentor Silicone Gel, Sientra Silicone Gel, Allergan Saline, Mentor Saline*). *IDEAL IMPLANTS* wykazały także bardzo mało przypadków pęknięć i rozszczelnień (jedynie u 1,8% badanych), podczas gdy średnia wśród innych modeli wyniosła już 6,16%⁴¹⁻⁴⁷. Można więc stwierdzić, że opisany model implantów piersi jest zdecydowanie czymś rewolucyjnym na rynku, a jego właściwości pozwalają na uzyskanie jeszcze lepszych efektów zabiegu oraz ograniczenie możliwości wystąpienia powikłań z niego wynikających.



Rycina 4. Budowa IDEAL IMPLANT[®] [Źródło: <https://idealimplant.com>]

5. Rodzaje cięć w zabiegach powiększania piersi

W celu uzyskania jak największej satysfakcji pacjentki z zabiegu, ważne jest zarówno dobranie odpowiedniego implantu, jak i miejsca cięcia, które pozwoli na wprowadzenie implantu. Obie zmienne zależą w dużej mierze od osobistych preferencji, sylwetki, czy stylu życia. Aktualnie stosowane rodzaje cięć w kolejności od najpopularniejszego to: cięcie wzdłuż bruzdy podpiersiowej (*ang. inframammary*), wokół otoczki sutkowej (*ang. periareolar*), pod pachą (*ang. transaxillary*) oraz cięcie okołopępkowe (*ang. periumbilical - TUBA*)^{48,49}. Cięcie wzdłuż bruzdy podpiersiowej jest obecnie najczęściej wybieraną techniką państw zachodu, podczas gdy w Azji dominuje metoda, gdzie chirurg wykonuje cięcie pod pachą. Jest to podyktowane głównie tym, że mieszkańcy Azji są bardziej narażeni na pojawienie się widocznych blizn, które w przypadku cięcia wzdłuż fałdu piersiowego są większe i mniej estetyczne niż te pod pachą⁵⁰. Poniżej przedstawiono tabelę [Tabela 1.], która zawiera zestawienie

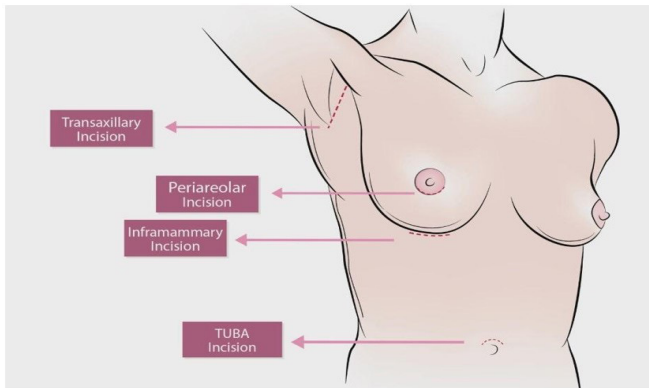
zalet i wad wyżej wymienionych technik.

Tabela 1. Zalety i wady różnych typów cięć wykorzystywanych do wprowadzenia implantu [6, 51]

| Rodzaj cięcia | Zalety | Wady |
|---------------------------------|---|---|
| Cięcie wzdłuż fałdu piersiowego | <ul style="list-style-type: none"> - większa precyzja i kontrola nad wykonywanym zabiegiem - bardzo dobry dostęp do tzw. kieszeni pozwalający na optymalne umieszczenie implantu - niewielkie szanse na utratę wrażliwości w brodawce sutkowej | <ul style="list-style-type: none"> - większa, widoczna blizna |
| Cięcie pod pachą | <ul style="list-style-type: none"> - bardzo niewielka blizna pod pachą - praktyczny brak możliwości uszkodzenia gruczołu mlekowego - rozwiązanie dla kobiet chcących karmić dzieci piersią | <ul style="list-style-type: none"> - trudność w prawidłowym umieszczeniu implantu podczas zabiegu - mniejsza precyzja i kontrola w czasie wszczepiania implantu |
| Cięcie wokół otoczki sutkowej | <ul style="list-style-type: none"> - dobrze gojąca się i mało widoczna blizna - możliwość wykonania ponownego otwarcia w miejscu blizny w celu wymiany implantu | <ul style="list-style-type: none"> - największe szanse na utratę możliwości karmienia piersią - zwiększone ryzyko utraty czucia w brodawce sutkowej |
| Cięcie okołopępkowe | <ul style="list-style-type: none"> - mała blizna poza obszarem biustu - krótszy okres rekonwalescencji | <ul style="list-style-type: none"> - zwiększone ryzyko obrócenia się implantu - możliwość wszczepienia jedynie implantów wypełnionych solą fizjologiczną |

Wybór miejsca cięcia nie pozostaje również bez znaczenia w kontekście kontraktury kapsułkowej. Istnieje bowiem związek pomiędzy rodzajem cięcia, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego powikłania⁵². Oprócz uzyskania jak najlepszych efektów wizualnych, nowoczesna chirurgia plastyczna stale dąży do udoskonalania stosowanych technik w celu zapewnienia największego możliwego bezpieczeństwa zabiegu. Dlatego też, wykonano badania, których założeniem było sprawdzenie, który rodzaj cięcia jest najlepszym wyborem pod kątem możliwości pojawienia się charakterystycznego dla tej procedury powikłania, czyli przykurczu torebki ścięgnistej. Wykazano, że ryzyko wystąpienia kontraktury kapsułkowej jest największe przy zastosowaniu cięcia pod pachą (wystąpiło u 6,4% badanych) w porównaniu do cięć wokół otoczki sutkowej (2,4%), czy wzdłuż fałdu piersiowego (0,5%)^{52,53}. Zarówno przytoczone badanie, jak i informacje zawarte w powyższej tabeli [Tabela 1]

wyjaśniają, dlaczego technika wykorzystująca cięcie wzdłuż bruzdy podpiersiowej jest aktualnie najpopularniejsza.

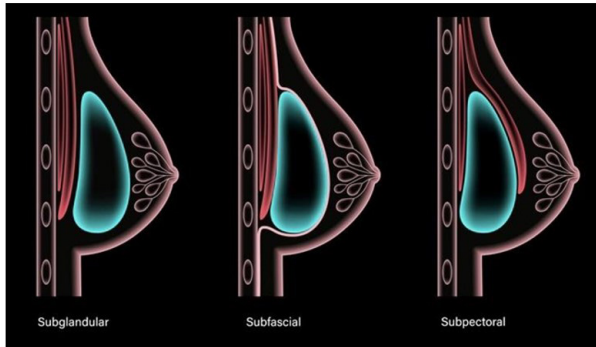


Rycina 5. Rodzaje cięć w zabiegach powiększania piersi. Od góry: cięcie pod pachą, cięcie wokół otoczki sutkowej, cięcie wzdłuż fałdu piersiowego, cięcie okołopępkowe
[Źródło: <https://imgur.com/gallery/h1EmIN6>]

5.1. Umiejscowienie implantów piersiowych

Można wyróżnić trzy metody umiejscawiania implantów piersi: metodę podgruczołową (*subglandular*), metodę podmięśniową (*subpectoral*) oraz metodę podpowięziową (*subfascial*). Wszystkie wymienione techniki są aktualnie wykorzystywane, przy czym należy zaznaczyć, że w ostatnich latach coraz częściej stosuje się metodę podpowięziową⁵⁴. W metodzie tej, implant umieszczany jest pomiędzy powięzią, a mięśniem, podczas gdy w umiejscowieniu podgruczołowym leży on bezpośrednio pod tkanką gruczołową. Technika podmięśniowa charakteryzuje się umieszczeniem implantu pod mięśniem piersiowym większym^{55,56}. Na początku ewolucji dziedziny chirurgii plastycznej piersi dominowało umiejscowienie podgruczołowe. Chirurgzy wybierali je za względu na stosunkową prostotę zabiegu, dużą precyzję oraz ograniczone krwawienie. Po latach obserwacji i doświadczeń okazało się, że metoda ta nie jest idealna. Badania wykazały, że ryzyko wystąpienia kontrakтуры kapsułkowej jest największe w przypadku umiejscowienia implantu pod gruczołem piersiowym oraz, że metoda ta nie nadaje się dla osób o bardzo szczupłej budowie ciała. Sprawiała bowiem, że brzegi implantu były widoczne, co skutkowało nienaturalnym wyglądem biustu^{57,58}. W dzisiejszych czasach, większość chirurgów preferuje zatem umiejscowienie podmięśniowe z powodu większej uniwersalności tej metody, zmniejszonego ryzyka ewentualnych

powikłań oraz bardziej naturalnego efektu. Wraz ze wzrostem popularności ostatniej z wymienionych technik - podpowięziowej, pojawiły się kontrowersje ze względu na jej rzekome zalety. Problem miała stanowić trudność w faktycznym odróżnieniu tej metody od umiejscowienia podgruczołowego, które cechowało się licznymi niedoskonałościami⁵⁸. Orędownicy umieszczania implantów podpowięziowo twierdzą natomiast, że jest to metoda bezpieczna, która zapewnia lepszą stabilizację implantu i w efekcie daje wysoki poziom satysfakcji z zabiegu. Podkreśla się również, że jest to kombinacja zalet wcześniej wykorzystywanych technik, przy jednoczesnym wyeliminowaniu ich wad⁵⁹. Podpowięziowe umieszczanie implantu stanowi perspektywę w dziedzinie chirurgii plastycznej piersi, natomiast aktualne badania nie są wystarczające by potwierdzić wszystkie domniemane zalety tej metody⁵⁸.



Rycina 6. Metody umieszcawiania implantów piersi. Od lewej: podgruczołowa, podpowięziowa, podmięśniowa [Źródło: <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/breast-implant-concept-vector-34732983>]

6. Przeszczep tłuszczu jako nowa koncepcja w powiększaniu piersi

Przeszczep tłuszczu do piersi jest techniką, która znalazła swoje zastosowanie w wielu obszarach chirurgii piersi. Wykorzystanie tłuszczu autologicznego w zabiegu powiększania biustu jest natomiast stosunkowo nową koncepcją, która wciąż ewoluuje i stanowi nową perspektywę w dziedzinie medycyny estetycznej⁶⁰. Przez lata, idea ta pozostawała kontrowersyjna, ponieważ obawiano się, że autologiczny transfer tłuszczu może doprowadzić do martwicy tłuszczu i zwapnień, które natomiast miały zakłócać przebieg przesiewowych badań piersi i w konsekwencji - wczesną identyfikację nowotworów⁶¹. Nowe badania dowodzą natomiast, że jest to metoda bezpieczna, która nie wpływa

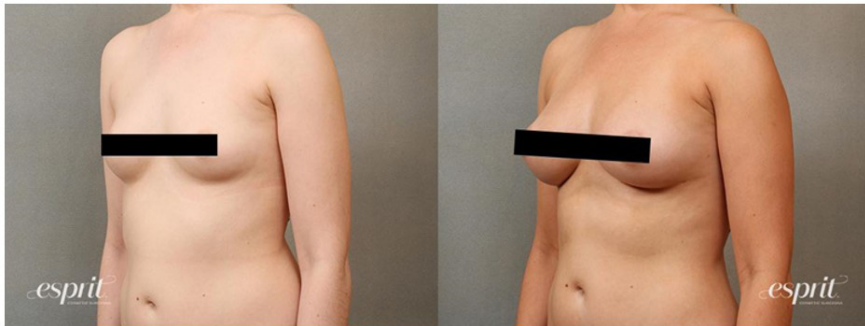
na proces badania piersi i wzrost ryzyka rozwoju chorób onkologicznych⁶². Wraz z rozwiewaniem wszelkich wątpliwości, przeszczep tłuszczu stawał się coraz popularniejszy wśród chirurgów plastycznych, będąc niezawodnym narzędziem stosowanym nie tylko w chirurgii rekonstrukcyjnej, ale także estetycznej. W 2013 roku, 28% chirurgów plastycznych wykorzystywało tłuszcz autologiczny w powiększaniu piersi, natomiast badania z 2020 roku wskazują na wzrost odsetku do 41,2% (badanie dotyczyło Stanów Zjednoczonych)^{3,63}. Najnowsze wskazania do transferu tkanki tłuszczowej do piersi obejmują: pierwotne powiększenie piersi bez konieczności stosowania implantu, odbudowę objętości po usunięciu implantu oraz jednoczesny transfer wraz z zastosowaniem klasycznego implantu piersi w celu zniwelowania widocznych marszczeń, czy jego uskoków - zwłaszcza u pacjentek z umiejscowieniem podgruczołowym⁶⁴. Wykazano, że przeszczepy tłuszczu mogą służyć nie tylko jako wypełniacz, ale także odgrywać rolę w medycynie regeneracyjnej, ze względu na wysoką zawartość komórek macierzystych tkanki tłuszczowej oraz komórek mezenchymalnych⁶⁵. Powyższa procedura składa się z 3 głównych etapów: pobrania tkanki tłuszczowej, obróbki pobranych adipocytów oraz wstrzyknięcia przetworzonej tkanki w piersi^{66,67}. Poniżej opisano zastosowania tej techniki w dokładniejszy sposób.

6.1. Lipoaugmentation (powiększanie piersi za pomocą przeszczepu tłuszczu)

Lipofilling w chirurgii estetycznej rozwija się niezwykle dynamicznie ze względu na jego wzrastającą popularność. Transfer tłuszczu bez zastosowania klasycznych implantów różni się od standardowej procedury i jest nakierowany na pacjentki oczekujące naturalnego efektu⁶⁸. Jest to metoda odpowiednia dla pacjentek wymagających umiarkowanego zwiększenia objętości piersi lub chcących odzyskać kształt górnego bieguna piersi, który utraciły w wyniku ciąży lub spadku masy ciała. Idealną kandydatką do tego typu zabiegu jest osoba o szczupłej budowie górnej partii ciała i niewielkim biuście, przy odpowiedniej ilości tłuszczu w dolnej części ciała. Należy jednak pamiętać, że ta procedura nie jest zabiegiem prostym i wymaga doświadczonego oraz wykwalifikowanego chirurga plastycznego. Stanowi natomiast nową perspektywę w metodach powiększania piersi bez użycia implantów^{65,69}.

6.2. Łączone powiększanie piersi (implant + transfer tłuszczu)

Powiększenie piersi za pomocą implantu z jednoczesnym przeszczepem tłuszczu jest rozwiązaniem dla pacjentek oczekujących większego biustu, przy zachowaniu naturalnego efektu. Zaletą tej techniki jest możliwość wykorzystania mniejszego implantu, gdyż pożądana objętość może zostać skompensowana autologicznym tłuszczem. W celu zmniejszenia widoczności implantu i zamaskowania sztucznego efektu powiększenia, tłuszcz jest umieszczany wokół jego krawędzi. Badania wykazały, że ta innowacyjna technika poprawia efekt wizualny zabiegu oraz zapobiega rotacji w przypadku implantów anatomicznych^{65,70}.



Rycina 7. Powiększanie piersi za pomocą transferu tłuszczu autologicznego. Efekt przed i po [Źródło: <https://espritcosmetic.com/procedures/breast-augmentation-portland/breast-augmentation-with-fat-transfer/>]

7. Podsumowanie

Chirurgia plastyczna piersi to dziedzina innowacyjna i dynamicznie rozwijająca się. Ogromny popyt na ten typ zabiegów i potężny przemysł za tym idący powodują, że zarówno firmy zajmujące się wytwarzaniem implantów, jak i chirurdzy stale udoskonalają różne rozwiązania. Na przestrzeni lat powstało wiele typów implantów. Jak opisano, niektóre z nich okazały się być czymś rewolucyjnym na rynku, podczas gdy inne wykazały więcej wad niż zalet. Przytoczone *IDEAL IMPLANTS*[®] to niesamowita hybryda, która odmieniła świat współczesnych implantów i wyeliminowała wiele wad klasycznych modeli. Wielokrotnie podkreślano, że aktualne podejście do chirurgii plastycznej skupia się przede wszystkim na zapewnieniu jak największego bezpieczeństwa zabiegu i minimalizacji ryzyka wystąpienia powikłań. Zarówno materiały jak i techniki są wybierane tak, aby zapobiec zjawiskom takim

jak kontraktura kapsułkowa czy BIA-ALCL. Kolejnym celem współczesnych zabiegów powiększania piersi jest indywidualne podejście do każdego pacjenta i wybranie dla niego najlepszych procedur. Dobranie rodzaju implantu, miejsca cięcia i umiejscowienia implantu opiera się na poznaniu dokładnych wymagań pacjentki, jej budowy anatomicznej i stylu życia. Komunikacja pomiędzy lekarzem a pacjentem jest niezbędna, gdyż wybór nieodpowiedniego materiału czy metody może skutkować nie tylko niezadowolającym efektem wizualnym, ale także zagrożeniem życia lub zdrowia. Chirurgia plastyczna piersi jest dziedziną godną obserwacji, ponieważ jest przepełniona nowymi i stale dopracowywanymi rozwiązaniami.

Referencje

1. Perry D, Frame J. The history and development of breast implants. *annals*. 2020;102(7):478-482. doi:10.1308/rcsann.2020.0003
2. Johnson M. Breast implants: history, safety, and imaging. *Radiol Technol*. 2013;84(5):439M-520M.
3. Isaps.org. https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey_2020.pdf. Published 2022. Accessed February 2022.
4. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017;37(suppl_2):1-29. doi:10.1093/asj/sjx076
5. Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, Pittman TA, Cohen R, Stevens WG. Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017;38(1):38-48. doi:10.1093/asj/sjx157
6. Hidalgo DA, Spector JA. Breast Augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133(4):567e-583e. doi:10.1097/prs.000000000000033
7. Rohrich RJ, Reece EM. Breast Augmentation Today: Saline versus Silicone—What Are the Facts? *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;121(2):669-672. doi:10.1097/01.prs.0000298115.96337.72
8. Kaoutzanis C, Winocour J, Unger J, Gabriel A, Maxwell GP. The Evolution of Breast Implants. *Seminars in Plastic Surgery*. 2019;33(04):217-223. doi:10.1055/s-0039-1696985

9. El-Sheikh Y, Tutino R, Knight C, Farrokhyar F, Hynes N. Incidence of Capsular Contracture in Silicone Versus Saline Cosmetic Augmentation Mammoplasty: A Meta-Analysis. *Canadian Journal of Plastic Surgery*. 2008;16(4):211-215. doi:10.1177/229255030801600403
10. Hölmich LR. Incidence of Silicone Breast Implant Rupture. *Arch Surg*. 2003;138(7):801. doi:10.1001/archsurg.138.7.801
11. Hölmich LR, Fryzek JP, Kjøller K, et al. The Diagnosis of Silicone Breast-Implant Rupture. *Annals of Plastic Surgery*. 2005;54(6):583-589. doi:10.1097/01.sap.0000164470.76432.4f
12. Zele DV, Heymans O. Breast Implants A Review. *Acta Chirurgica Belgica*. 2004;104(2):158-165. doi:10.1080/00015458.2004.11679528
13. Gampper TJ, Khoury H, Gottlieb W, Morgan RF. Silicone Gel Implants in Breast Augmentation and Reconstruction. *Annals of Plastic Surgery*. 2007;59(5):581-590. doi:10.1097/01.sap.0000258970.31562.5d
14. Nommsen-Rivers L. Cosmetic Breast Surgery—Is Breastfeeding at Risk? *J Hum Lact*. 2003;19(1):7-8. doi:10.1177/0890334402239729
15. GUTOWSKI KA. Aesthetic and Functional Breast Surgery. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006;49(2):337-345. doi:10.1097/00003081-200606000-00015
16. Pandeya NK. OPERATING ON PATIENTS WITH EHLERSDANLOS SYNDROME. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000;105(5):1904. doi:10.1097/00006534-200004050-00060
17. Przychodnia, S., & Naczelnego, Z. R. (2009). Stosowanie protez silikonowych piersi u kulturystek. *Polimery w Medycynie*, 39(2)
18. Hedén P, Montemurro P, Adams WP Jr, Germann G, Schefflan M, Maxwell GP. Anatomical and Round Breast Implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;136(2):263-272. doi:10.1097/prs.0000000000001474
19. Montemurro P, Papas A, Hedén P. Is Rotation a Concern with Anatomical Breast Implants? A Statistical Analysis of Factors Predisposing to Rotation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017;139(6):1367-1378. doi:10.1097/prs.0000000000003387

20. FRIEDMAN T, DAVIDOVITCH N, SCHEFLAN M. Comparative double blind clinical study on round versus shaped cohesive gel implants. *Aesthetic Surgery Journal*. 2006;26(5):530-536. doi:10.1016/j.asj.2006.08.004
21. Al-Ajam Y, Marsh DJ, Mohan AT, Hamilton S. Assessing the Augmented Breast: A Blinded Study Comparing Round and Anatomical Form-Stable Implants. *Aesthetic Surgery Journal*. 2015;35(3):273-278. doi:10.1093/asj/sju053
22. Valencia-Lazcano AA, Alonso-Rasgado T, Bayat A. Characterisation of breast implant surfaces and correlation with fibroblast adhesion. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013;21:133-148. doi:10.1016/j.jmbbm.2013.02.005
23. James GA, Boegli L, Hancock J, Bowersock L, Parker A, Kinney BM. Bacterial Adhesion and Biofilm Formation on Textured Breast Implant Shell Materials. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(2):490-497. doi:10.1007/s00266-018-1234-7
24. Ashley FL. Further studies on the natural-Y breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg*. 1972;49(4):414-419. doi:10.1097/00006534-197204000-00009
25. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7):2182-2190. doi:10.1097/01.prs.0000218184.47372.d5
26. Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(5):1224-1236. doi:10.1097/01.prs.0000237013.50283.d2
27. Bengtson BP, Van Natta BW, Murphy DK, Slicton A, Maxwell GP; Style 410 U.S. Core Clinical Study Group. Style 410 highly cohesive silicone breast implant core study results at 3 years. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(7 Suppl 1):40S-48S. doi:10.1097/01.prs.0000286666.29101.11

28. McGuire P, Reisman NR, Murphy DK. Risk Factor Analysis for Capsular Contracture, Malposition, and Late Seroma in Subjects Receiving Natrelle 410 Form-Stable Silicone Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(1):1-9. doi:10.1097/PRS.0000000000002837
29. Hall-Findlay EJ. Breast implant complication review: double capsules and late seromas. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(1):56-66. doi:10.1097/PRS.0b013e3181fad34d
30. Van Slyke AC, Carr M, Carr NJ. Not All Breast Implants Are Equal: A 13-Year Review of Implant Longevity and Reasons for Explanation. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(3):281e-289e. doi:10.1097/PRS.0000000000004678
31. Sieber DA, Stark RY, Chase S, Schafer M, Adams WP Jr. Clinical Evaluation of Shaped Gel Breast Implant Rotation Using High-Resolution Ultrasound. *Aesthet Surg J.* 2017;37(3):290-296. doi:10.1093/asj/sjw179
32. Szychta P. Estheticon.com. <https://www.estheticon.pl/nowosci/jaki-typ-powloki-implantow-jest-odpowiedni-dla-twojego-powiekszenia-piersi>. Published 2019. Accessed February 22, 2022.
33. K Groth A, Graf R. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) and the Textured Breast Implant Crisis. *Aesth Plast Surg.* 2019;44(1):1-12. doi:10.1007/s00266-019-01521-3
34. Tandon VJ, DeLong MR, Ballard TN, et al. Evolving Trends in Textured Implant Use for Cosmetic Augmentation in the United States. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(6):1456-1461. doi:10.1097/PRS.0000000000004977
35. Deva AK. Discussion: Evolving Trends in Textured Implant Use for Cosmetic Augmentation in the United States. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(6):1464-1466. doi:10.1097/PRS.0000000000005073
36. Cardoso MJ, Biganzoli L, Rubio IT, et al. About the French prohibition of textured breast implants: is it justified or over-cautious? The EUSOMA, ESSO/BRESSO position [published correction appears in *Breast.* 2019 Dec;48:103]. *Breast.* 2019;46:95-96. doi:10.1016/j.breast.2019.05.005

37. US Food and Drug Administration. Medical device reports of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. US Food and Drug Administration. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>. Accessed February 2022.
38. What Is the IDEAL IMPLANT? | DiBello Plastic Surgery. Drdibello.com. <https://www.drdibello.com/plastic-surgery-topics/what-is-the-ideal-implant/>. Published 2021. Accessed February 23, 2022.
39. Brandon HJ, Nichter LS, Back DD. New Evaluation Procedure for Multi-Dimensional Mechanical Strains and Tangent Moduli of Breast Implants: IDEAL IMPLANT® Structured Breast Implant Compared to Silicone Gel Implants. *Bioengineering*. 2019;6(2):43. doi:10.3390/bioengineering6020043
40. Advantages - Ideal Implant. Ideal Implant. <https://idealimplant.com/advantages-2/>. Accessed February 23, 2022.
41. Spear SL, Murphy DK, Slicton A, Walker PS; Inamed Silicone Breast Implant U.S. Study Group. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(7 Suppl 1):8S-16S. doi:10.1097/01.prs.0000286580.93214.df
42. Mentor Corp. Directions for use: Product insert data sheet: Mentor MemoryGel silicone gel breast implants. Available at: <http://www.mentorwllc.com/documents/gel-pids.pdf>. Accessed February 23, 2022.
43. Nichter LS, Hamas RS. Two-year outcomes with a novel, double-lumen, saline-filled breast implant. *Aesthet Surg J*. 2012;32(7):861-867. doi:10.1177/1090820X12455326
44. U.S. Securities and Exchange Commission. Sientra, Inc. Form S-1 securities registration statement filed September 3, 2015. Available at: <https://www.sec.gov/archives/edgar/data/1551693/000104746915007149/a2225896zs-1.htm>. Accessed February 23, 2022.
45. Allergan, Inc. Directions for use: Natrelle Biocell Textured and Natrelle Smooth Saline-Filled Breast Implants. Available at: https://www.allergan.com/products/key-products/product-prescribing/labeling/natrelle_usa. Accessed February 23, 2022.

46. Mentor Corp. Directions for use: Saline-Filled & Spectrum breast implants. Available at: <http://www.mentorwllc.com/documents/salinespectrumids.pdf>. Accessed February 23, 2022.
47. Nichter LS, Hardesty RA, Anigian GM. IDEAL IMPLANT Structured Breast Implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;142(1):66-75. doi:10.1097/prs.0000000000004460
48. Lee DW, Kim SJ, Kim H. Endoscopic Transaxillary Versus Inframammary Approaches for Breast Augmentation Using Shaped Implants: A Matched Case–Control Study. *Aesth Plast Surg*. 2019;43(3):563-568. doi:10.1007/s00266-019-01324-6
49. Hidalgo DA, Sinno S. Current Trends and Controversies in Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(4):1142-1150. doi:10.1097/01.prs.0000481110.31939.e4
50. Zelken J, Cheng MH. Asian Breast Augmentation: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(11):e555. Published 2015 Dec 9. doi:10.1097/GOX.0000000000000528
51. Sanders G. Guide to Choosing the Right Incision for Breast Augmentation. Drsanders.com. <https://www.drscanders.com/guide-to-choosing-the-right-incision-for-breast-augmentation/>. Accessed February 24, 2022.
52. Wiener TC. Relationship of Incision Choice to Capsular Contracture. *Aesth Plast Surg*. 2007;32(2):303-306. doi:10.1007/s00266-007-9061-2
53. Jacobson JM, Gatti ME, Schaffner AD, Hill LM, Spear SL. Effect of incision choice on outcomes in primary breast augmentation. *Aesthet Surg J*. 2012;32(4):456-462. doi:10.1177/1090820X12444267
54. Benito-Ruiz J, Manzano ML, Salvador-Miranda L. Five-Year Outcomes of Breast Augmentation with Form-Stable Implants: Periareolar vs Transaxillary. *ASJOUR*. 2016;37(1):46-56. doi:10.1093/asj/sjw154
55. Siclován HR, Jomah JA. Advantages and Outcomes in Subfascial Breast Augmentation: A Two-Year Review of Experience. *Aesth Plast Surg*. 2008;32(3):426-431. doi:10.1007/s00266-008-9141-y

56. Graf RM, Junior IM, de Paula DR, Ono MCC, Urban LABD, Freitas RS. Subfascial versus Subglandular Breast Augmentation: A Randomized Prospective Evaluation Considering a 5-Year Follow-Up. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2021; Publish Ahead of Print. doi:10.1097/prs.00000000000008384
57. Lista F, Austin RE, Saheb-Al-Zamani M, Ahmad J. Does Implant Surface Texture Affect the Risk of Capsular Contracture in Subglandular Breast Augmentation and Breast Augmentation-Mastopexy? *Aesthetic Surgery Journal*. 2019;40(5):499-512. doi:10.1093/asj/sjz241
58. Shen Z, Chen X, Sun J, et al. A comparative assessment of three planes of implant placement in breast augmentation: A Bayesian analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2019;72(12):1986-1995. doi:10.1016/j.bjps.2019.09.010
59. Hunstad JP, Webb LS. Subfascial Breast Augmentation: A Comprehensive Experience. *Aesth Plast Surg*. 2010;34(3):365-373. doi:10.1007/s00266-009-9466-1
60. Auclair E, Blondeel P, Del Vecchio DA. Composite Breast Augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013;132(3):558-568. doi:10.1097/prs.0b013e31829ad2fa
61. Rosing JH, Wong G, Wong MS, Sahar D, Stevenson TR, Pu LLQ. Autologous Fat Grafting for Primary Breast Augmentation: A Systematic Review. *Aesth Plast Surg*. 2011;35(5):882-890. doi:10.1007/s00266-011-9691-2
62. Cohen O, Lam G, Karp N, Choi M. Determining the Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting as a Reconstructive Modality: An Institutional Review of Breast Cancer Recurrence Rates and Surgical Outcomes. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2017;140(3):382e-392e. doi:10.1097/prs.00000000000003576
63. Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, et al. Trends in Autologous Fat Grafting to the Breast. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013;132(1):35-46. doi:10.1097/prs.0b013e318290fad1
64. Coleman SR, Saboeiro AP. Primary Breast Augmentation with Fat Grafting. *Clin Plast Surg*. 2015;42(3):301-vii. doi:10.1016/j.cps.2015.03.010

65. Delay E, Meruta A. *The Art Of Aesthetic Surgery*. 3rd ed.; 2020:1066-1083.
66. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Grignaffini E, Raposio E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;20:49-60. Published 2017 Jun 27. doi:10.1016/j.amsu.2017.06.059
67. Kakagia D, Pallua N. Autologous Fat Grafting. *Surg Innov*. 2014;21(3):327-336. doi:10.1177/1553350613518846
68. Mess SA, Amalfi AN. Expanding Indications for Fat Transfer to the Breast Beyond Reconstruction. *Advances in Cosmetic Surgery*. 2021;4(1):123-136. doi:10.1016/j.yacs.2021.02.004
69. Kerfant N, Henry AS, Hu W, Marchac A, Auclair E. Subfascial Primary Breast Augmentation with Fat Grafting: A Review of 156 Cases. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(5):1080e-1085e. doi:10.1097/PRS.0000000000003299
70. Maione L, Caviggioli F, Vinci V, et al. Fat Graft in Composite Breast Augmentation with Round Implants: A New Concept for Breast Reshaping. *Aesth Plast Surg*. 2018;42(6):1465-1471. doi:10.1007/s00266-018-1240-9

POWIKŁANIA I BŁĘDY MEDYCZNE BĘDĄCE NASTĘPSTWEM WYKONYWANIA ZABIEGÓW MEDYCZYNY ESTETYCZNEJ PRZEZ NIEUPRAWNIONE OSOBY – AKTUALNY STAN WIEDZY

Aleksander Jaworski, Barbara Stawińska, Wojciech Jaworski,
Karolina Kruk, Maja Kruplewicz, Anna Kowal

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii Katedra i Zakład Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Medycyna estetyczna to gałąź medycyny, której obszarem zainteresowania jest utrzymanie zdrowego i młodego wyglądu skóry, a także szeroko pojęte spowalnianie procesu starzenia się organizmu człowieka. Ze względu na bardzo duże zapotrzebowanie na wykonywanie tych zabiegów, coraz więcej lekarzy i przedstawicieli innych zawodów medycznych i niemedycznych rozpoczyna jej praktykowanie. Z powodu licznie raportowanych powikłań i błędów popełnianych przez osoby wykonujące przede wszystkim zawody niemedyczne, środowisko lekarskie jest negatywnie nastawione do możliwości przeprowadzania przez te osoby procedur z zakresu medycyny estetycznej. Najczęściej są one zgłaszane jako konsekwencja zabiegów wykonanych przez kosmetologów i kosmetyczki, które nie posiadają odpowiedniej wiedzy i przeszkolenia aby móc wykonywać te zabiegi. Pomimo, iż pacjenci zgłaszają się z problemem natury estetycznej, trzeba pamiętać, że priorytetem jest zachowanie wysokiego poziomu bezpieczeństwa i umiejętne i szybkie reagowanie w przypadku oznak pojawienia się powikłań. Tylko lekarz i lekarz dentyista dysponuje takimi umiejętnościami, a w przypadku przedstawicieli innych grup zawodowych zajmujących się bezprawnie medycyną estetyczną, pacjenci z powikłaniami są leczeni w państwowych ośrodkach najczęściej chirurgii plastycznej lub dermatologii i wenerologii. Z tego powodu powikłania zabiegów medycyny estetycznej wykonywanych przez nie-lekarzy jest problemem nie tylko w ujęciu jednostkowym, ale jest obciążeniem całego systemu ochrony zdrowia w Polsce. Celem tego rozdziału było zwrócenie uwagi wśród zainteresowanych tematyką medycyny estetycznej na problem jakimi są jej powikłania, omówienie najgroźniejszych i najczęstszych z nich, a także omówienie aktualnej sytuacji prawnej medycyny estetycznej w Polsce.

Słowa kluczowe: medycyna estetyczna, kosmetologia, chirurgia plastyczna, wypełniacze, toksyna botulinowa, powikłania

Abstract: Aesthetic medicine is a branch of medicine whose area of interest is maintaining a healthy and young appearance of the skin, as well as broadly understood as slowing down the aging process of the human body. Due to the high demand for these procedures, more and

more doctors and representatives of other medical and non-medical professions are starting to practice them. Due to the numerous reported complications and errors committed by people working mainly in non-medical professions, the medical community has a negative attitude toward the possibility of carrying out procedures in the field of aesthetic medicine by these people. Most often they are reported as a consequence of treatments performed by cosmetologists and beauticians who do not have the appropriate knowledge and training to be able to perform these treatments. Although patients report an aesthetic problem, it must be remembered that the priority is to maintain a high level of safety and skillfully and quickly react to signs of a complication. Only a doctor and dentist have such skills. In the case of representatives of other professional groups dealing with unlawful aesthetic medicine, patients with complications are treated in state centers, most often plastic surgery or dermatology and venereology. For this reason, the complication of aesthetic medicine procedures performed by non-doctors is a problem not only on an individual basis but also a burden on the entire healthcare system in Poland. This chapter aimed to draw the attention of those interested in the subject of aesthetic medicine to the problem of its complications, discuss the most dangerous and common ones, as well as to discuss the current legal situation of aesthetic medicine in Poland.

Keywords: aesthetic medicine, cosmetology, plastic surgery, fillers, botuline toxine, complications

1. Wprowadzenie

Medycyna estetyczna to dziedzina, która należy do estetyki medycyny¹. Jest nauką medyczną, której obszarem zainteresowania są działania profilaktycznie spowalniające proces starzenia, kamuflowanie, a w dalszej kolejności zabiegi rekonstrukcyjne, których zadaniem jest próba przywrócenia pożądanej kondycji tkanek ludzkiego ciała. Medycyna estetyczna poza zapobieganiem starzenia się skóry zajmuje się modelowaniem i korekcją niedoskonałości ciała, które w subiektywnym odbiorze pacjenta są przez niego nie do zaakceptowania. Wszystkie te działania mają w efekcie prowadzić do zapewnienia wysokiej jakości życia u zdrowych ludzi. Definicja utworzona przez Prezydium Naczelnej Rady Lekarskiej charakteryzuje ją jako „zespół świadczeń zdrowotnych, wiążących się z ingerencją w tkanki ludzkie, wykonywanych przez lekarzy i lekarzy dentyków, służącym przywracaniu lub poprawie fizycznego, psychicznego i społecznego samopoczucia pacjenta, poprzez poprawę jego wyglądu lub jego akceptacji”². Ewidentne jest zatem, że w przeciwieństwie do operacji rekonstrukcyjnych z zakresu chirurgii plastycznej nie stanowią procesów leczniczych. Są zabiegami upiększającymi. Z tego powodu w ostatnich latach drastycznie rosło zainteresowanie wykonywaniem procedur medycyny estetycznej przez osoby do tego nieuprawnione. I chociaż zabiegi te wykonywane przez wykwalifikowaną kadrę medyczną są zabiegami o niskim poziomie ryzyka wystąpienia powikłań, nie są od nich wolne. Te z kolei mogą być często leczone wyłącznie przez lekarzy. Niestety

leczenie powikłań będących następstwem zabiegów medycyny estetycznej jest powszechne na oddziałach takich specjalności jak chirurgia twarzowa-szczękowa, okulistyka, otolaryngologia czy wreszcie chirurgia plastyczna. Ten związek przyczynowo skutkowy między z pozoru prostą i mało inwazyjną procedurą, a leczeniem ich niechcianych następstw jest źródłem nieustannie trwających sporów między środowiskiem lekarskim, a innymi grupami zawodowymi, które wykonują zabiegi medycyny estetycznej w sposób bezprawny. Należy pamiętać, że część tych zabiegów wiąże się z przerwaniem ciągłości skóry i to z tego powodu sprzeciw środowiska lekarskiego jest tak silny. Grupą zawodową, która szczególnie chętnie podejmuje się wykonywania zabiegów z zakresu medycyny estetycznej poza lekarzami są pielęgniarki, specjalistki i specjaliści kosmetologii, a także kosmetyczki^{1,3}. Rozdział ten miał na celu przybliżenie czytelnikowi problematyki zagadnienia jakim jest bezprawne wykonywanie zabiegów z zakresu medycyny estetycznej, przedstawienie najczęściej występujących powikłań i błędów medycznych popełnianych przez osoby do tego nieuprawnione. W tym celu przeanalizowano literaturę związaną z tematem.

2. Metodyka

Niniejszy rozdział został opracowany na podstawie publikacji naukowych dostępnych w medycznych bazach naukowych PubMed, GoogleScholar i Scopus, a także danych statystycznych ze stron renomowanych towarzystw chirurgii plastycznej i medycyny estetycznej. Wykorzystane do napisania tego rozdziału źródła wiedzy dotyczą tematyki chirurgii estetycznej, medycyny estetycznej, aspektów prawnych i społecznych i zostały opublikowane po 01.01.2000r (wyłączając prace, które dotyczą historii).

3. Kim jest lekarz medycyny estetycznej, jaka jest jego rola i gdzie przebiega granica kompetencji między nim, a przedstawicielami innych zawodów branży „beauty”

Większość problemów z wyznaczaniem granicy między kompetencjami różnych grup zawodowych jest brak jednoznacznych uwarunkowań prawnych. Medycyna estetyczna jest tego najlepszym przykładem. Winnym takiego stanu rzeczy byli i są nie tylko prawnicy i ustawodawca, ale także brak solidarności w obrębie środowiska lekarskiego. Dopiero z dniem 29.01.2021 zaproponowali wyżej wspomnianą definicję medycyny estetycznej². Wraz z nią

powstał postulat, który wcześniej był formułowany przez jednostki, nigdy przez podmiot kolektywny, mający realny wpływ na kształtowanie funkcjonowania systemu ochrony zdrowia w Polsce. Działanie to może w przyszłości przyczynić się do zintensyfikowania dążeń i wywierania wpływu na władzę ustawodawczą w celu umożliwienia podejmowania się tych zabiegów wyłącznie przez lekarzy i lekarzy dentyistów. Brakuje także doprecyzowania pewnych podstawowych pojęć takich jak ten, kim jest lekarz medycyny estetycznej. Ponieważ medycyna estetyczna nie figuruje jako specjalizacja medyczna, nie powinien żaden lekarz zajmujący się tymi zabiegami mówić o sobie jako o „specjaliście medycyny estetycznej”. Stosowanie takiego określenia jest nie tylko nieprawdziwe, ale także i szkodliwe. Jest to celowe wprowadzanie w błąd pacjentów, najczęściej w celach marketingowych aby wyróżnić się na tle konkurencji. Każdy lekarz, który postępuje w ten sposób powinien ponieść tego konsekwencje prawne ⁴. Ze względu na niejednoznaczność legislacyjną obecnie zabiegi z zakresu medycyny estetycznej mogą wykonywać osoby nawet bez wykształcenia medycznego jak na przykład kosmolog, a nawet kosmetyczki. Z tego powodu lekarzem medycyny estetycznej należałoby nazwać każdego lekarza, który podejmuje się wykonywania procedur z zakresu medycyny estetycznej. Ponieważ wiedza i techniki wykonywania tych zabiegów nie stanowią elementu programu studiów medycznych, ani bezpośrednio żadnej istniejącej specjalności medycznej, najczęściej zdobywa się je w trakcie kształcenia podyplomowego. Najczęstszą formą tego kształcenia są studia podyplomowe, które są przeprowadzane przez państwowe i prywatne szkoły wyższe, a także szkolenia organizowane przez firmy produkujące preparaty stosowane w medycynie estetycznej i przez indywidualnych praktyków. Na studia podyplomowe może rekrutować wyłącznie lekarz i lekarz dentyista. Natomiast nie jest to tak jednoznaczne w przypadku szkoleń. Część z nich dopuszcza jako uczestników wyłącznie lekarzy i lekarzy dentyistów, a część takie grupy zawodowe jak pielęgniarki, kosmologów medycznych czy nawet kosmetyczki ⁵. Lekarze, którzy ukończą takie studia lub cykl szkoleń dotyczących różnych technik zabiegowych najczęściej tytułują się jako „lekarz medycyny estetycznej” lub jako „certyfikowany lekarz medycyny estetycznej”. Te sformułowania są określeniami zgodnymi z prawdą i nie powinny wprowadzić w błąd żadnego pacjenta.

Specjalizacjami medycznymi, których przedstawiciele uważa się za najlepiej przygotowanych merytorycznie do pracy w charakterze lekarza medycyny estetycznej są dermatologia i wenerologia, a także chirurgia plastyczna. Chociaż przedstawiciele innych specjalności nie są w tym samym stopniu

predysponowani do wykonywania tych zabiegów, każdy bez wyjątków może się ich podejmować. Inaczej jest w przypadku przedstawicieli innych zawodów medycznych i niemedyycznych, które zajmują się medycyną estetyczną. Największe kontrowersje dotyczą kosmetologów i kosmetyczek.

Grupy te są prawnie upoważnione do wykonywania zabiegów kosmetycznych tj. takich, które nie wiążą się z naruszeniem funkcji, ani ciągłości skóry poniżej warstwy rogowej naskórka. Obszarem zainteresowań kosmologa jest utrzymywanie skóry w najlepszej kondycji, przez jak najdłuższy okres czasu, opracowywanie składów preparatów kosmetycznych, dopasowanie typu i parametrów zabiegu do rodzaju skóry, znajomość rodzajów skóry i sposobu na ich prawidłową pielęgnację, zapobieganie rozwojowi zmian i defektów skórnych, profilaktyka opóźniająca postępowanie procesów starzenia się, działanie promienia ultrafioletowego na skórę. Wśród tych kompetencji nie zawiera się prawa do wypisywania recept, co w konsekwencji eliminuje możliwość zlecenia stosowania leków.

Natomiast lekarze, którzy na swojej ścieżce edukacji w znacznie rozleglejszym stopniu poznają anatomię, fizjologię i patofizjologię człowieka, a także farmakologię, toksykologię i nauki kliniczne. Stanowią one niezbędną podstawę i punkt wyjścia, aby nie tylko wykonywać zabiegi medyczne, ale również żeby wziąć pełną odpowiedzialność za pojawiające się powikłania i błędy medyczne. Wiedza ta jest również niezbędna do tego, żeby umieć je leczyć.

Różnice w jakości wykształcenia tych grup zawodowych są ewidentne, a mimo to, konflikt między lekarzami, a przedstawicielami innych grup zawodowych, w których dominującą rolę mają kosmetolodzy i kosmetyczki jest nieustannie tak samo aktualny. Oponenti lekarzy często zarzucają im, że ich kluczowy argument dotyczący możliwości przerywania ciągłości skóry wyłącznie przez lekarzy jest niespójny i sprzeczny z rzeczywistością. Utrzymują, że sprzeciwiając się wykonywaniu takich czynności przez kosmetologów jak podawanie wypełniaczy tkankowych, peelingów medycznych, mezoterapii igłowej, nie sprzeciwiają się takim działaniom wykonywanym wśród innych grup zawodowych jak m. in tatuowanie ciała, wykonywanie makijażu permanentnego czy przekuwania uszu i innych części ciała. Opór środowiska lekarskiego nie wynika jednak z chciwości i wyłączności na świadczenie tych usług. Wynika on z faktu, że coraz częściej raportowane są groźne powikłania i błędy, które wynikały z przeprowadzania zabiegów z zakresu medycyny estetycznej osoby bez fachowej wiedzy, doświadczenia i przeszkolenia ⁶.

4. Powikłania po zabiegach bezprawnie wykonywanych przez osoby nie będące lekarzami

Błąd jest naturalnym następstwem działania. Każdy go kiedyś popełni. Ważnym natomiast jest żeby starać się redukować je do minimum, a także umieć sobie z nimi radzić. Jest to szczególnie istotne w medycynie, gdzie błąd może kosztować zdrowie, a nawet życie pacjenta. Powikłanie jako negatywny skutek uboczny poddania się procedurze medycznej może być następstwem błędu medycznego, ale może także rozwinąć się samoistnie, z bliżej nieokreślonych przyczyn. Z tego powodu każdy lekarz bez wyjątków ma powikłania. Kluczowe znaczenie ma jednak to, aby umieć je leczyć i próbować uniknąć popełniania tych samych w przyszłości.

Leczenie powikłań po zabiegach medycyny estetycznej ma nie tylko wymiar jednostkowy, ale także i systemowy. Lekarze medycyny estetycznej posiadają prawną odpowiedzialność za stan zdrowia swojego pacjenta i z tego powodu to oni najczęściej pokrywają wydatki związane z leczeniem swoich powikłań. Dlatego rzadko przyczyniają się do obciążania systemu publicznej ochrony zdrowia. W przypadku kosmetologów i kosmetyczek nie można mówić o prawnej odpowiedzialności za powikłania. Ma to związek z tym, że specjaliści tych dziedzin nie posiadają prawa do świadczenia usług medycznych w zleceniu stosowania preparatów leczniczych. Leczeniem ich „klientów” zajmują się państwowe ośrodki specjalizujące się w dziedzinie dermatologii i wenerologii, a także chirurgii plastycznej, co nieodłącznie wiąże się z obciążaniem Narodowego Funduszu Zdrowia⁷. Indywidualny wymiar tego zagadnienia dotyczy ludzkich tragedii związanych z oszpecceniem, czy permanentną utratą zdrowia. Nawet w trakcie zabiegów tzw. małoinwazyjnych, na każdym etapie można popełnić błąd mający bezpośrednie przełożenie na stan zdrowia pacjenta. Już w trakcie przygotowania pacjenta do zabiegu można na przykład nie zapewnić mu koniecznych warunków aseptycznych, co drastycznie zwielokrotni ryzyko rozwinęcia się infekcji. Najczęstsze przyczyny powikłań, których źródła należy upatrywać z czasu trwania zabiegu to m.in technicznie błędna technika, czy nieznanostwo dawek terapeutycznych leków. Przyczynami powikłań związanych z okresem po zabiegowym są niewłaściwy monitoring i kontrola pacjenta.

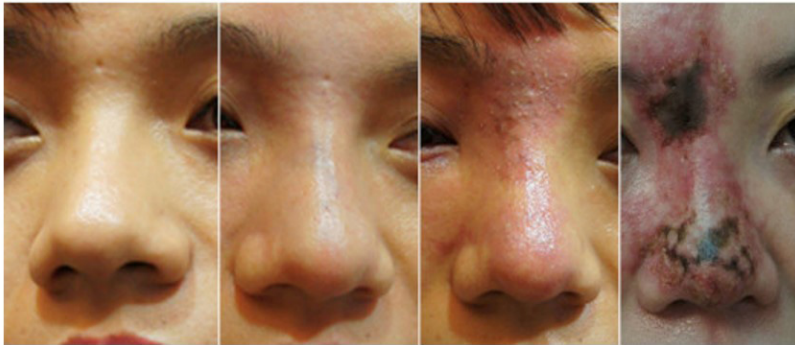
Częstość powikłań zabiegów medycyny estetycznej jest związana z tym, że najwięcej zabiegów dotyczy okolicy twarzy, która to ma bardzo skomplikowaną anatomicznie budowę. Twarz człowieka jest doskonale unerwiona i unaczyniona. Poprzez naczynia krwionośne istnieje także ciągłość

ze środowiskiem wewnątrzczaszkowym. Na przykład żyły kątowe poprzez żyły oczne górne i dolne komunikują się z zatoką jamistą. Regionem twarzy, który ze względu na wzmożone ryzyko okołozabiegowe zyskał potoczną nazwę „trójkąta śmierci” jest powierzchnia zawarta między żyłami kątowymi, które dogłównowo sięgają głąbelli, a linią łączącą kąciki ust. Jego zawartość stanowi warga górna i piramida nosa. Podanie śródnaczyniowe preparatu w tej okolicy grozi wywołaniem zakrzepicy zatoki jamistej, a także infekcjami ośrodkowego układu nerwowego. Trzecim bardzo dużym niebezpieczeństwem związanym z tą okolicą jest podanie śródnaczyniowe różnych preparatów do przebiegających tam tętnic ocznych. Przypadkowe podanie wypełniacza np. kwasu hialuronowego do tego naczynia grozi ślepotą⁸. Tak fatalny w skutkach błąd zarejestrowano po raz pierwszy w Polsce 10.2021r. w salonie kosmetycznym. Niestety konsekwencje tego bezprawnie wykonanego zabiegu były znacznie bardziej daleko idące, aniżeli tylko utrata wzroku, ponieważ doznała także udaru niedokrwiennego mózgu⁹. Takie powikłanie może zdarzyć się każdemu lekarzowi zajmującemu się medycyną estetyczną, jednak w przeciwieństwie do kosmetyczek i kosmetologów, lekarze dysponują wiedzą i możliwościami terapeutycznymi aby spróbować je odwrócić na etapie kiedy jest to jeszcze możliwe.^{10,11}

Na całe szczęście wyżej omówione powikłania zdarzają się relatywnie rzadko. Do najczęstszych powikłań procedur medycyny estetycznej należą: spowodowanie powstania blizn zanikowych jako konsekwencja zabiegu redukcji tatuażu z wykorzystaniem kwasu mlekowego lub lasera długoimpulsowego, oparzenia spowodowane stosowaniem lasera diodowego lub wykorzystującego technologię intense pulsed light (IPL), oparzenia będące następstwem światłoterapii promieniami ultrafioletowymi, powikłania naczyniowe jako następstwo śródnaczyniowego podania wypełniacza tkankowego takie jak zatory, martwica tkanek, nasilony stan zapalny, infekcje, a także uszkodzenie nerwów prowadzące do tymczasowego lub trwałego paraliżu mięśni po niewłaściwym podaniu toksyny botulinowej¹²⁻¹⁷.



A



B

Ryc 1. A. Martwica miejscowa jako powikłanie nieoperacyjnej korekcji nosa przy pomocy kwasu hialuronowego B. Martwica o typie rozproszonym¹⁶.



Ryc. 2 Opadanie powieki, wytrzeszcz prawej gałki ocznej i zasinienie przyśrodkowej części prawej okolicy oczodołowej i grzbietu nosa w wyniku donaczyniowego podania wypełniacza tkankowego przy niechirurgicznej korekcji nosa¹⁷.

5. Rola mediów społecznościowych

Bardzo wielu ludzi decyduje się na poddanie się zabiegowi z zakresu medycyny estetycznej pod wpływem nawału informacji docierających z mediów społecznościowych. Z tego powodu odgrywają one w dzisiejszych czasach istotną rolę w rozwoju i kształtowaniu rynku medycyny estetycznej¹⁸. Niestety nie są one wyłącznie źródłem rzetelnych i uczciwych informacji dla potencjalnych pacjentów. Są miejscem, w którym z dużą łatwością można oszukać pacjenta i go zmanipulować. Weryfikacja tego czy mamy do czynienia z profesjonalną i posiadającą odpowiednie przygotowanie do świadczenia usług z zakresu medycyny estetycznej osobą nie zawsze jest łatwa. Nierzadką praktyką jest niezgodne z prawem przypisywanie sobie nieistniejących w rzeczywistości tytułów jak wyżej wspomniane bycie „specjalistą medycyny estetycznej”, „zabiegowcem i trenerem medycyny estetycznej” itd. Najpopularniejsze spośród portali społecznościowych w przeważającym stopniu skupiają się na angażowaniu zmysłu wzroku. Autorzy profili zamieszczają „spektakularne” przemiany swoich pacjentów, jednak mało kto zdaje sobie sprawę, że każdy przypadek jest starannie wyselekcjonowany spośród najlepszych rezultatów po zabiegowych, a czasami bywa także podrasowany w specjalnych programach do obróbki grafiki i zdjęć, aby zakamuflować niedoskonałości. Nierzadką praktyką jest także nie informowanie pacjentów

o możliwych powikłaniach czy czasie rekonwalescencji. Oczywiście istnieje wiele wartościowych profili prowadzonych przez prawdziwych profesjonalistów, którzy aby móc rywalizować z nieuczciwymi konkurentami zostali zmuszeni do założenia i prowadzenia swoich kont^{19,20}.

6. Rzeczywiste uprawnienia kosmetologów

W 2005 roku doszło do zmiany ówczasie figurujących standardów kształcenia na kierunku kosmetologia, ponieważ w prawie o szkolnictwie wyższym, które określa standardy kształcenia absolwentów takich kierunków jak m.in. lekarski, lekarsko-dentystyczny, farmacja, pielęgniarstwo, położnictwo, analityka medyczna i medycyna laboratoryjna, nie zostały one określone. Przede wszystkim należy podkreślić, że kosmetolodzy nie zostali ujęci także w przepisach prawnych regulujących udzielanie świadczeń zdrowotnych²¹.

7. Podsumowanie

Początki medycyny estetycznej w Polsce sięgają lat 90. XX w.²² Jest ona wciąż relatywnie młodą dziedziną, która nie została do tej pory należycie uregulowana prawnie. Ostatnie lata przyniosły jednak szereg działań, które dają nadzieję na zmiany w tym zakresie. Działania te były i są podyktowane nieustannym wzrostem zainteresowania tymi zabiegami rok do roku. Biorąc pod uwagę statystyki prowadzone w skali globalnej przez International Society of Aesthetic Plastic Surgery, ilość tych procedur wykonywanych corocznie będzie wyłącznie rosnąć²³. Szacuje się, że niemalże 500 000 Polaków każdego roku poddaje się zabiegom medycyny estetycznej, wydając ok. 4 miliardów złotych²⁴. Takie rosnące zapotrzebowanie wynika bezpośrednio ze stopnia w jakim tempie starzeje się nasze społeczeństwo, średniego wzrostu zamożności, a także świadomości i chęci dbania o swoje zdrowie i urodę²⁵. Popyt ten tłumaczy także rosnące zainteresowanie wykonywania tych zabiegów przez lekarzy innych specjalności niż dermatologia i chirurgia plastyczna, a także niestety innych przedstawicieli zawodów medycznych i niemedyycznych. Ta ostatnia grupa uważając, że zabiegi te nie mają bezpośredniego związku ze zdrowiem, a wyłącznie mają charakter upiększający zarzucają lekarzom, chęć zawłaszczenia dla siebie tej dziedziny z pobudek materialnych. Argument ten jest absurdalny, ponieważ z każdym zabiegiem z zakresu medycyny estetycznej wiąże się mniejsze lub większe ryzyko niepożądanych następstw w postaci powikłań, które muszą być leczone w placówkach publicznej ochrony zdrowia

tym samym zwiększając obciążenie budżetowe. Dlatego nie sposób nie mówić o medycynie estetycznej wyłącznie jako o zabiegach upiększających. Substancje wykorzystywane w trakcie wykonywania tych zabiegów są lekami lub mają działanie lecznicze. Tylko dawka, wiedza o stosowaniu i umiejętna aplikacja odróżnia lek od trucizny. Dlatego kluczowym jest, aby to właśnie lekarz, który posiada odpowiednie przeszkolenie w technikach medycyny estetycznej wykonywał te procedury. Luki prawne obecnie nie wykluczają jednoznacznie możliwości przeprowadzania tych zabiegów przez przedstawicieli osób należących do innych grup zawodowych. Trzeba jednak mieć na uwadze, że usługi przez nich świadczone będą zawsze obarczone zwiększonym ryzykiem i wątpliwą jakością. Problemem jest także brak solidarności w środowisku lekarskim, które objawia się organizowaniem kursów i szkoleń dla przedstawicieli innych zawodów poza zawodem lekarza i lekarza dentystry. Należy rozważyć wprowadzenie możliwości wyciągania konsekwencji prawnych, wobec takich lekarzy, ponieważ ich zachowanie szkodzi zdrowiu pacjentów, a także szkodzi własnej grupie zawodowej.

Konieczne dla jednoznacznego określenia zakresu kompetencji kosmologów i kosmetyczek wydaje się opracowanie właściwych standardów nauczania podobnie jak w przypadku zawodów medycznych. Należy ponadto zaznaczyć chęć współpracy między lekarzami, a kosmologami, ponieważ są to zawody, których obszary działania się wzajemnie uzupełniają. Pozwoliłoby to z pewnością wnieść nową jakość do medycyny estetycznej, a także znacząco poprawić bezpieczeństwo pacjentów.

Referencje

1. Por. R. Śpiewak, Estetologia medyczna, medycyna estetyczna, dermatologia estetyczna, chirurgia estetyczna, ginekologia estetyczna, stomatologia estetyczna – definicje i wzajemne relacje poszczególnych dziedzin. *Estetologia Medyczna i Kosmetologia* 2012; nr 2(3), s. 70-71.
2. <https://nil.org.pl/aktualnosci/4933-medycyna-estetyczna-standardy-i-bezpieczenstwo> [Dostęp: 09.08.2022r.]
3. Kerscher M. Aesthetic and cosmetic dermatology. *Eur J Dermatol.* 2009;19(5):530-534. doi:10.1684/ejd.2009.0783
4. <https://nil.org.pl/dla-lekarzy/prawo/medycyna-estetyczna/5054-certyfikaty-tytuly> [Dostęp: 09.08.2022r.]

5. <https://nil.org.pl/dla-lekarzy/prawo/medycyna-estetyczna/5054-certyfikaty-tytuly> [Dostęp: 09.08.2022r.]
6. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w sprawie wykonywania zabiegów z zakresu medycyny estetycznej oraz diagnostyki i leczenia chorób dermatologicznych przez osoby nieposiadające wykształcenia lekarskiego, *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2017, 104, s. 579
7. https://www.doz.pl/czytelnia/a13441-Eksperci_ostrzegaja_medycyna_estetyczna_to_domena_lekarzy [Dostęp: 08.08.2022r.]
8. Andre, P et al. "Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences." *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology* vol. 7,3-4 (2005): 171-6.
9. https://www.facebook.com/permalink.php?story_fbid=2744841422485668&cid=1487435558226267 [Dostęp: 08.08.2022r.]
10. Pismo Ministra Zdrowia z dnia 26 lipca 2018 r. kierowane do Przewodniczącego Senackiej Komisji Zdrowia, dostępne autorom raportu.
11. Pismo Ministra Zdrowia dnia 17 maja 2019 r. kierowane do Stowarzyszenia Lekarzy Dermatologów Estetycznych, dostępne autorom publikacji.
12. Kalashnikova, Natalia G et al. "Management and prevention of laser complications in aesthetic medicine: An analysis of the etiological factors." *Dermatologic therapy* vol. 34,1 (2021): e14373. doi:10.1111/dth.14373
13. Signorini, Massimo et al. "Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers-Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations." *Plastic and reconstructive surgery* vol. 137,6 (2016): 961e-971e. doi:10.1097/PRS.0000000000002184
14. Landau, Marina et al. "Botulinum toxin complications in registered and off-label aesthetic indications." *Journal of cosmetic dermatology* vol. 19,10 (2020): 2484-2490. doi:10.1111/jocd.13667

15. Kang, Seung H et al. "Nonsurgical Rhinoplasty With Polydioxanone Threads and Fillers." *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* vol. 46,5 (2020): 664-670. doi:10.1097/DSS.0000000000002146
16. Moon HJ. Use of Fillers in Rhinoplasty. *Clin Plast Surg.* 2016;43(1):307-317. doi:10.1016/j.cps.2015.08.003
17. Cohen E, Yatziv Y, Leibovitch I, et al. A case report of ophthalmic artery emboli secondary to Calcium Hydroxylapatite filler injection for nose augmentation- long-term outcome. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:98. Published 2016 Jul 8. doi:10.1186/s12886-016-0276-3
18. Morrison CM, Rotemberg SC, Moreira-Gonzalez A, Zins JE. A survey of cosmetic surgery training in plastic surgery programs in the United States. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(5):1570-1578. doi:10.1097/PRS.0b013e318188247b
19. Bennett KG, Berlin NL, MacEachern MP, Buchman SR, Preminger BA, Vercler CJ. The Ethical and Professional Use of Social Media in Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(3):388e-398e. doi:10.1097/PRS.0000000000004692
20. Furnas HJ. Discussion: The Ethical and Professional Use of Social Media in Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(3):399e-400e. doi:10.1097/PRS.0000000000004777
21. Dz. U. z 2017 r. poz. 2183, późn. zm.
22. Medycyna estetyczna – krótka historia i obszar działania. Informacje zawarte na stronie medestetyczna.com. [Dostęp 08.08.2022 r.].
23. <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2020/12/Global-Survey-2019.pdf> [Dostęp 08.08.2022]
24. K. Jaroń, Rozdział XXIII, w: E. Kruk, A. Wołoszyn-Cichocka, M. Zdyb (red.), *Odpowiedzialność w ochronie zdrowia*, Warszawa 2018, Legalis.
25. Park, Byoungjin, and Yong Jae Lee. "Upcoming Aging Society and Men's Health: Focus on Clinical Implications of Exercise and Lifestyle Modification." *The world journal of men's health* vol. 38,1 (2020): 24-31. doi:10.5534/wjmh.180103

MONITORING POWIKŁAŃ W CHIRURGII MIKRONACZYNIOWEJ JAKO CZYNNIK DETERMINUJĄCY JEJ SKUTECZNOŚĆ

Wojciech Jaworski, Aleksander Jaworski, Barbara Sławińska,
Maja Kruplewicz, Anna Kowal, Karolina Kruk

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii, Katedra i Zakład Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląsk Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Postęp jaki dokonał się w mikrochirurgii na przełomie ostatnich lat znacząco wpłynął na poprawę skuteczności technik płatowych w zabiegach rekonstrukcyjnych. Mimo to, nawet w doświadczonych ośrodkach chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej, powikłania takie jak obumarcie płata zdarzają się często, nawet co u 20-go operowanego pacjenta z wykorzystaniem tych technik. Z tego powodu powikłania towarzyszące tym zabiegom stanowią ciągle istotny klinicznie problem, o którym należy pamiętać. Dotyczy to szczególnie pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi lub w starszym wieku, ponieważ ich stan zdrowia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzenia perfuzji nowo przeniesionego płata, co grozi jego utratą. Rolą mikrochirurgów rekonstrukcyjnych jest zmniejszenie ryzyka tego typu powikłań. Kierując się odpowiednimi technikami mikrochirurgicznymi, starannie planując zabieg czy odpowiednio kwalifikując pacjenta, starają się zmniejszyć ryzyko zaburzeń ukrwienia do minimum. Podstawą prawidłowo wykonanej operacji rekonstrukcyjnej jest monitoring okolooperacyjny, dzięki któremu możliwe jest wczesne wykrycie nieprawidłowości przepływu krwi przez tkanki, a w nagłym wypadku również szybkiego odwrócenia przyczyny wystąpienia tych zaburzeń. Działanie może mieć charakter inwazyjny i nieinwazyjny. Leczenie inwazyjne polega na rewizji zespolenia czyli reoperacji. Natomiast przykładem nieinwazyjnego postępowania tego jest między innymi hirudoterapia bądź nakłuwanie płata, które to zabiegi wykorzystywane są w przypadku powstania zastoju krwi w zespoleniu żylnym płata. Wiedza na temat powikłań i metod ich zwalczania znacząco wpływa na poprawę wyników tych zabiegów, co z kolei poprawia jakość życia pacjentów wymagających operacji rekonstrukcyjnych. Celem tego rozdziału jest przybliżenie czytelnikowi podstawowych informacji dotyczących monitoringu powikłań mikronaczyiniowych, ich profilaktyki, a także przedstawienie wybranych metod ich leczenia.

Słowa kluczowe: mikrochirurgia, chirurgia rekonstrukcyjna, wolne płaty, powikłania

Abstract: The progress made in microsurgery in recent years has significantly improved the effectiveness of flap techniques in reconstructive procedures. Nevertheless, even in experienced plastic and reconstructive surgery centres, complications such as flap failure are common, even

in a one in twenty patients, operated using these techniques. For this reason, complications associated with these procedures are still clinically significant problems that should be remembered. This is especially true for patients with comorbidities or in older age, as their health condition increases the likelihood of perfusion disorders of the newly transferred flap, which may lead to its loss. The role of reconstructive microsurgeons is to reduce the risk of such complications. Guided by appropriate microsurgical techniques, carefully planning the procedure or properly qualifying the patient, they try to reduce the risk of blood circulation disorders to a minimum. The base of a correctly performed reconstructive operation is perioperative monitoring, which enables early detection of abnormalities in blood flow through tissues, and in an emergency, also a quick reversal of the cause of these disorders. The action can be invasive and non-invasive. Invasive treatment consists of a revision of the anastomosis, i.e. reoperation. However, an example of a non-invasive procedure is, inter alia, hirudotherapy or flap puncture, which is used in the event of blood stagnation in the venous anastomosis of the flap. Knowledge about complications and methods of combating them significantly improves the results of these procedures, which in turn improves the quality of life of patients who require reconstructive surgery. This chapter aims to introduce the reader to the basic information on the monitoring of microvascular complications, and their prevention, as well as to present selected methods of their treatment.

Keywords: microsurgery, reconstructive surgery, free flaps, complications

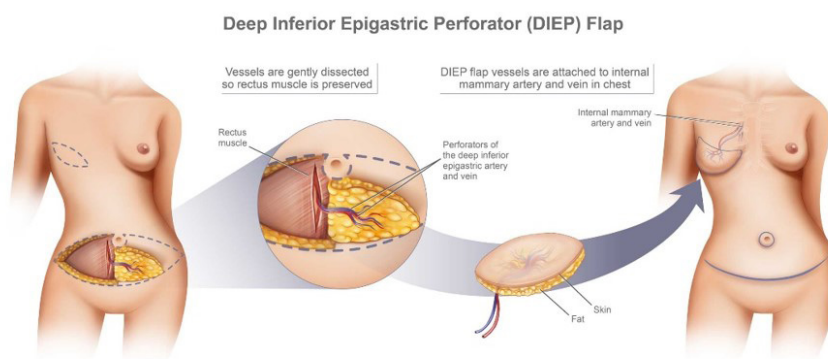
1. Wstęp

Próby rekonstrukcji ubytków ciała i przywracania funkcji uszkodzonym jego częściom sięgają jeszcze czasów starożytnych ¹. Jeden z pionierów chirurgii plastycznej, Gaspare Tagliacozzi napisał kiedyś: „Odtworzyć, naprawić i zintegrować te części ciała (...), które natura nam dała, ale los je odebrał – nie po to, ab cieszyły oko, ale żeby podbudowały na duchu i pomogły utrzymać równowagę umysłu osoby dotkniętej tym nieszczęściem”². Choć wypowiedź ta pochodzi z drugiej połowy XVI wieku, trudno odmówić jej aktualności. Przez wiele setek tak możliwości rekonstrukcyjne były ograniczone ze względu na niski poziom rozwoju medycyny. Nieznane były zasady aseptyki, nie posiadano wystarczającej wiedzy anatomicznej, brakowało koniecznego do przeprowadzenia pewnych procedur zaawansowanego technicznie sprzętu, nie znano leków wykorzystywanych przy znieczuleniu ogólnym, czy wreszcie nie znano bezpiecznych i sprawdzonych technik chirurgicznych. Nie znano również wielu możliwych powikłań wiążących się z chirurgią rekonstrukcyjną. Wraz z rozwojem techniki, farmakologii i chirurgii, doszło do dynamicznego rozwoju technik mikrochirurgicznych umożliwiających przeprowadzanie często bardzo skomplikowanych i rozległych zabiegów rekonstrukcyjnych różnych części ludzkiego ciała ³. Poznano dzięki temu wiele możliwych do wystąpienia powikłań wiążących się z operacjami mikrochirurgicznymi, a także stopniowo nauczono się jak minimalizować ryzyko ich wystąpienia.

Wszystkie te odkrycia znacząco wpłynęły na podniesienie jakości życia u pacjentów, których los pozbawił możliwości normalnego funkcjonowania w społeczeństwie. Celem tej pracy było przedstawienie przyczyn występowania powikłań, scharakteryzowanie najczęstszych i najgroźniejszych z nich, a także monitoring zaburzeń ukrwienia i skutecznie przeciwdziałanie powikłaniom i ich negatywnemu wpływowi na jakość życia pacjentów.

2. Powikłania

Najgorszym z możliwych powikłań w chirurgii płatowej, którego obawiają się mikrochirurdzy rekonstrukcyjni jest obumarcie płata ⁴. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami naukowymi, wśród pacjentów operowanych w doświadczonych centrach chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej, przeżywalność wolnych płatów (Free Flap, FF) sięga blisko 95% ⁵. Mimo to martwica FF, jest powikłaniem, które może się przytrafić nawet bardzo doświadczonemu operatorowi. Trzeba jednak pamiętać, planując rekonstrukcje wtórne, że w myśl zasady „wszystko albo nic”, każda nieudana operacja rekonstrukcyjna jest związana nie tylko z ubytkiem w miejscu biorczym, ale także z utratą wartościowych tkanek pochodzących z miejsca dawczego. Każdy zabieg polegający na pobraniu kompleksu tkankowego z miejsca dawczego wiąże się w mniejszym lub większym stopniu z deformacją tej okolicy. Nadrzędną zasadą chirurgii rekonstrukcyjnej jest to, aby korzyści przewyższyły straty związane z pobraniem płata ^{6, 7, 8, 9} (Rycina 1.).



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono, na przykładzie płata opartego na perforatorach tętnicy nabrzusznej dolnej głębokiej (Deep Inferior Epigastric Perforator, DIEP), zastosowanie mikrochirurgii rekonstrukcyjnej¹⁰.

3. Czynniki ryzyka w zabiegach mikrochirurgicznych

Pamiętać trzeba, że chorzy operowani z zastosowaniem technik mikrochirurgicznych są często pacjentami obciążonymi licznymi, poważnymi schorzeniami dodatkowymi, zaawansowaną chorobą nowotworową, wadami wrodzonymi oraz innymi obciążeniami leżącymi u podstaw etiologii ich schorzenia pierwotnego, zarazem będących czynnikiem obciążającym leczenie rekonstrukcyjne^{11, 12, 13, 14} (Tabela 1.).

Tabela 1. W tabeli zestawiono podstawowe czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań u pacjentów poddawanych zabiegom mikrochirurgicznym.

| | |
|-----------------|---|
| Wiek > 70 lat | Zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego, zatoru tętnicy płucnej, przedłużonej intubacji |
| Palenie tytoniu | Sprzeczne dane; zaleca się odstawienie palenia na 2 tyg. przed zabiegiem do 2 miesięcy po zabiegu |
| Cukrzyca | Niekontrolowana cukrzyca (HbA1c>6,5%) zwiększa ryzyko zaburzeń gojenia rany z ewentualnym jej rozjęciem |
| Nadkrzepliwość | Zwiększa ryzyko zakrzepicy mikrozespolenia oraz zmniejsza odsetek powodzeń po rewizji płata. Należy zwrócić uwagę na wywiad: ZZG, nawracające poronienia, obciążenie rodzinne zaburzeniami krzepliwości |
| Otyłość | Zwiększa ryzyko krwawienia i krwiaka. BMI >40 zwiększa ogólne ryzyko powikłań |

Zabiegi tego typu z natury rzeczy są długotrwałe i niejednokrotnie wymagają wtórnych interwencji rewizyjnych. Wszystko to wpływa na podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych wspólnych dla wszystkich zabiegów operacyjnych przeprowadzonych u chorych obciążonych¹⁵. Wśród najczęstszych powikłań ogólnych należy wymienić: rozległe infekcje miejsca operowanego – zarówno dawczego, jak i biorczego, szczególnie częste w przypadku rekonstrukcji w obrębie jamy ustnej, gardła oraz szyi, a także okolice narządów moczowo – płciowych, zakrzepicę żył głębokich mogącą skutkować chorobą zakrzepowo – zatorową oraz infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych^{16, 17, 18, 19}. Część z opisywanych powikłań może być wywoływana lub nasilana przez postępowanie pooperacyjne specyficzne dla poszczególnych technik operacyjnych. Ciasne zamknięcie miejsca dawczego po pobraniu płata mięśnia najszerzego grzbietu (Latissimus Dorsi, LD) u osób starszych może prowadzić do zaburzeń ruchomości klatki piersiowej skutkującej niedodmą i zapaleniem płuc^{20, 21}. Z kolei zamknięcie rany po pobraniu płata

uszypułowanego płata skórno-mięśniowego zawierającego jeden z mięśni prostych brzucha (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap, TRAM) lub DIEP równoważne z rozległą, agresywną abdominoplastyką, predysponuje do powstania zakrzepicy żył głębokich na podłożu zmniejszonej mobilności chorego oraz przymusowej pozycji ze zgięciem w stawach biodrowych w okresie pooperacyjnym^{22, 23, 24}.

4. Typowe powikłania w chirurgii mikronaczyniowej

Powikłania typowe dla mikrochirurgii, prowadzące do częściowej lub całkowitej martwicy płata wolnego, mogą być podzielone na te związane z planowaniem zabiegu rekonstrukcyjnego, nieodpowiednią kwalifikacją chorych, techniką operacyjną oraz monitorowaniem pooperacyjnym²⁵.

Podczas planowania zabiegu rekonstrukcyjnego należy wziąć pod uwagę lokalizację, wielkość i kształt ubytku poresekcyjnego, przewidywaną deformację i ubytki funkcjonalne w miejscu dawczym, ryzyko powikłań wynikające również ze stanu ogólnego i wieku chorego, a także oczekiwania chorego, które często determinują rodzaj rekonstrukcji. Błąd na każdym z powyższych etapów może doprowadzić do zaburzeń perfuzji płata, co prowadzi do jego częściowej lub całkowitej utraty. W przypadku zaburzeń ukrwienia płatów wolnych, kluczowym czynnikiem prognostycznym powodzenia rewizji jest czas niedokrwienia, szczególnie ważny w przypadku płatów mięśniowych, które to są wyjątkowo wrażliwe na niedokrwienie^{26, 27}. Przyjmuje się, że po 6 godzinach niedokrwienia martwicy ulega nawet 100% komórek mięśniowych. Nabiera to szczególnego znaczenia w odniesieniu do niejednokrotnie utrudnionego monitorowania tego rodzaju płatów, stosowanych często jako płaty pogrążone, co jednoznacznie wpływa na wydłużenie czasu niedokrwienia.

Zaburzenia ukrwienia płata mogą być konsekwencją ogólnoustrojowych zmian hemodynamicznych, np. współwystępowanie podwyższonego hematokrytu z mikrouszkodzeniami błony wewnętrznej naczyń szypuły płata prowadzi do zwiększonego wykrzepiania w miejscu urazu. Zwiększenie stężenia krwinek czerwonych może wynikać z uzupełniania strat krwi poprzez przetaczanie Koncentratu Krwinek Czerwonych (KKCz), oraz forsowną diurezę mającą na celu redukcję obrzęków, dlatego też zaleca się utrzymanie mniejszego stężenia hemoglobiny oraz ciągłe jego monitorowanie w celu wykluczenia nadmiernego wzrostu tego parametru. Innym częstym powodem ucisku szypuły naczyniowej płata jest krwiak w łożu pooperacyjnej²⁸. Wbrew pozorom, tego rodzaju powikłanie często może pozostać niezauważone,

a pierwszym objawem zdradzającym jego wystąpienie, jest całkowita niedrożność szypuły naczyniowej. Co więcej początkowe objawy mogą być uznane za fizjologiczny obrzęk płata, co znacząco opóźnia jego wykrycie i obniża szanse na powodzenie zabiegu rekonstrukcyjnego. Również drenaż podciśnieniowy umieszczone w sąsiedztwie mikrozespolenia lub szypuły płata mogą upośledzić jego ukrwienie albo poprzez bezpośredni ucisk na szypułę, albo jej wciągnięcie w dren lub też poprzez zagięcie naczyń.

W większości przypadków (8 na 10) zaburzenia przepływu krwi pierwotnie wynikają z upośledzonego odpływu żylnego krwi²⁹. Żyły – zarówno w obrębie szypuły płata, jak i naczyń biorczych – ze względu na wiotkość ściany naczyniowej – są bardziej podatne na ucisk niż tętnice i jako pierwsze stają się niedrożne w przypadku wystąpienia krwiaka w loży pooperacyjnej, obrzęku płata lub zwiększonego napięcia w płacie wskutek jego wszycia pod zbyt dużym napięciem lub niedopasowaniem jego rozmiarów do wielkości ubytku. Pierwotne zaburzenia napływu tętniczego na podłożu skurczu naczyń, odwarstwienia błony wewnętrznej tętnicy lub zakrzepu są rzadsze (około 10% przypadków)³⁰. W pozostałych przypadkach nie udaje się jednoznacznie określić przyczyny zaburzeń ukrwienia. Należy zaznaczyć, że zazwyczaj, w razie wystąpienia zaburzeń przepływu, mają one charakter dynamiczny i płynnie przechodzą z pierwotnego upośledzenia odpływu do niedrożności komponenty tętniczej.

Co ważne, w wielu przypadkach, odpowiednio wczesna interwencja mająca na celu usunięcie odwracalnych przyczyn zaburzeń ukrwienia płata, przywraca skuteczną perfuzję płata i zapobiega konieczności jego usunięcia. Wielokrotne rewizje, przeprowadzane w myśl zasady „never give up”, nierzadko dają nadspodziewanie dobre efekty.

5. Przeciwdziałanie, monitoring i hirudoterapia

Monitorowanie krążenia krwi w obrębie płata w okresie śród- i pooperacyjnym jest niezbędne do wczesnego rozpoznania zaburzeń przepływu krwi przez tkanki i – w razie potrzeby – szybkiego odwrócenia przyczyn tego stanu. Metody monitorowania powinny być proste w stosowaniu, powtarzalne oraz charakteryzować się wysoką czułością i specyficznością.

Najprostszą i najczęściej używaną metodą oceny ukrwienia płata – zarówno śródoperacyjnie, jak i w okresie pooperacyjnym – jest ocena kliniczna. Pozwala ona na szybkie i powtarzalne określenie zaburzeń w przepływie krwi przez tkanki. Kluczowe znaczenie dla jakości i, co za tym idzie,

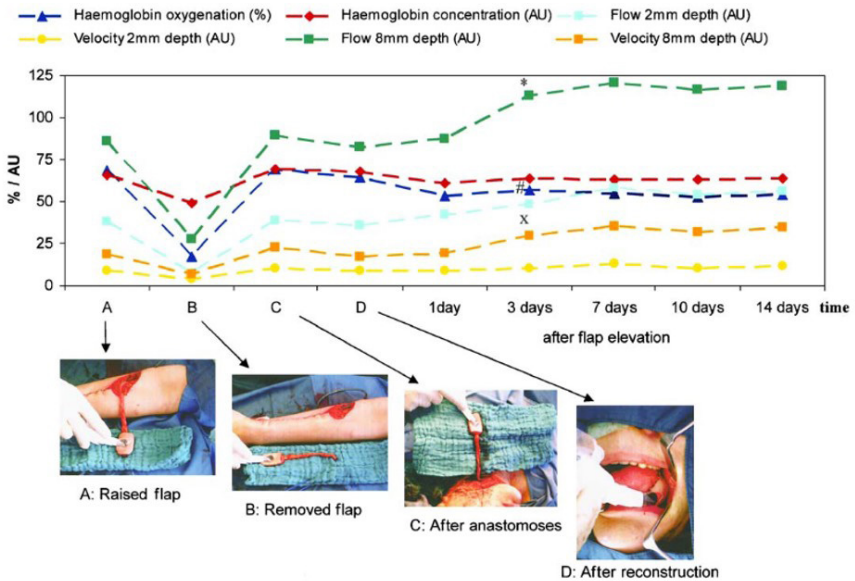
przydatności tej metody w poprawie wyników leczenia – jest doświadczenie osoby dokonującej oceny. Doświadczony chirurg mikronaczyniowy jest w stanie wychwycić subkliniczne objawy zaburzeń przepływu, co znacznie wpływa na skrócenie czasu ewentualnego niedokrwienia i zmniejsza ryzyko wystąpienia zjawiska niewypełnienia się płata (no-reflow phenomenon) po rewizji zespolenia. Zaletą oceny klinicznej jest niezależność od skomplikowanego sprzętu medycznego, powtarzalność oceny oraz jej szybkość. W trakcie zabiegu operacyjnego krwawienie z brzegów płata koreluje z perfuzją płata. W okresie pooperacyjnym ocena kliniczna obejmuje obserwację ucieplenia, koloru płata, napięcia (turgoru) oraz szybkości powrotu kapilarnego. Prawidłowo ukrwiony płat jest różowy, a napływ włosniczki wynosi 1-2 sek. Brak nawrotu włosniczki w bladym płacie oznacza zaburzenie napływu tętniczego, natomiast nadmiernie napięty, twardy („nabity”) płat o bardzo szybkim nawrocie włosniczki nasuwa podejrzenie zaburzeń odpływu żylnego. Warto zaznaczyć, że w ocenie klinicznej bardzo ważna jest również obserwacja dynamiki zmian ukrwienia, jako że, wraz z postępującymi zaburzeniami przepływu, obraz zmienia się np. z niewydolności żyłnej na tętniczą. Również po rewizji mikrozespoła, dynamika zmian ukrwienia ma istotną wartość predykcyjną. Jeśli dostępny jest wolny brzeg płata, ocena krwawienia po jego przetarciu gazikiem stanowi wartościowy wyznacznik poziomu ukrwienia i ewentualnych zaburzeń przepływu w obrębie tkanek. Zarówno dynamika krwawienia, jak i kolor wypływającej krwi mówią dużo o stanie krążenia w przeniesionych tkankach. Podobnych informacji dostarcza nakłucie płata igłą lub delikatne nacięcie skalpelem. W obu przypadkach szybki wypływ ciemnej krwi budzi podejrzenia zastoju żylnego, natomiast brak wypływu – stazę tętniczą. Pomimo doświadczenia osoby oceniającej kliniczny stan płata, wiele czynników niezależnych od stanu mikrokrążenia w tkankach może wpływać na ostateczną ocenę. Anemia powoduje blade zabarwienie płata niezależnie od rzeczywistego poziomu jego ukrwienia, ocena ucieplenia płata może być myląca w zależności od jego umiejscowienia, a dodatkowo, różnica w kolorze skóry w miejscu dawczym i biorczym sprawia, że ocena stanu płata w oparciu o jego barwę często może być niewystarczająca. Problem ten jest szczególnie istotny u osób o bardzo ciemnej karnacji oraz u rasy czarnej. Ważne jest, aby w ocenie klinicznej płatów w okresie pooperacyjnym, stosować powtarzalne schematy. Ocena płata powinna obejmować kilka parametrów (zabarwienie, ucieplenie, nawrót kapilarny, różnica temperatury płata i otaczających tkanek), które są ewaluowane w regularnych odstępach czasowych, np. co 30 minut w pierwszej dobie, co godzinę w drugiej i – odpowiednio rzadziej – w dobach

następnych. Powyższa zasada koreluje ze spadającym ryzykiem wystąpienia powikłań naczyniowych wraz z upływem czasu od zabiegu. Powtarzalność i wiarygodność wyników zależy również od wykonywania ich przez tę samą osobę podczas danej zmiany godzinowej, co zmniejsza do minimum ryzyko wpływu subiektywności oceny na jej powtarzalność i wartość predykcyjną.

Osobny problem stanowi ocena płatów pogrążonych oraz płatów mięśniowych pokrytych przeszczepami skóry. W pierwszym przypadku pomocne jest zaplanowanie wyspy skórnej, która jest dodatkowo wszywana w powłoki, nie pełniąc funkcji rekonstrukcyjnej, a jedynie monitorując stan ukrwienia pozostałej części płata. Takie postępowanie jest możliwe i często stosowane w przypadku płatów złożonych np. płata strzałkowego. Płaty mięśniowe oraz np. płat z sieci większej pokryte przeszczepami skóry, z uwagi na ich odmienny wygląd oraz różne wgajanie przeszczepu na nieregularnej powierzchni o różnym stopniu ukrwienia, są trudniejsze do oceny ze względu na pierwotne zabarwienie tkanek, które nie koreluje z jego perfuzją oraz występujący praktycznie stale obrzęk płata. W związku z niedoskonałościami metod oceny klinicznej opisanymi powyżej, a także koniecznością utrwalenia wyników w celach naukowych i prawnych, opracowano szereg metod obiektywnej, instrumentalnej oceny perfuzji płatów wolnych. Do najważniejszych metod należy zaliczyć:

- ręczny Doppler;
- fluorospektrometria;
- kamera termowizyjna;
- Angio TK;
- śródoperacyjny arteriogram laserowy (np. Visionsense Iridium);
- zintegrowana z couplerem żylnym sonda dopplerowska ³¹ (Rycina 2.).

Spośród metod instrumentalnych, w codziennej praktyce najczęściej stosuje się ręczną sondę dopplerowską. Śródoperacyjnie na powierzchni płata oznacza się szwem miejsce, w którym przepływ krwi przez szypułkę naczyniową jest najlepiej badalny („słyszalny”).



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono przykładowe wyniki badań przy zastosowaniu laserowego Dopplera (laser Doppler flowmetry, LDF) u pacjenta po rekonstrukcji mikro-naczyńowej z wykorzystaniem wolnego płata promieniowego³².

W tym miejscu, w regularnych odstępach czasu, wykwalifikowany personel medyczny ocenia przepływ oraz ewentualną dynamikę jego zmian. Badanie jest proste w wykonaniu, powtarzalne, a krzywa uczenia się – stroma. W przypadkach wątpliwości co do ukrwienia płata, gdy zarówno ocena kliniczna, jak i doraźne badanie dopplerowskie nie dają jednoznacznej pewności, przydatny jest śródoperacyjny arteriogram laserowy. Po dożylnym podaniu barwnika, otrzymuje się obraz ukrwienia tkanek w czasie rzeczywistym, który może być utrwalony na nośniku, co daje możliwość nie tylko precyzyjnego zaplanowania zakresu resekcji nieukrwionych tkanek, ale również pomaga przy podejmowaniu decyzji o ponownym wykonaniu mikrozespoła lub konieczności rewizji płata. Utrwalone dane mają także wartość dokumentującą przebieg zabiegu oraz stan płata w okresie pooperacyjnym. W przypadku niepewnej drożności szypuły naczyniowej, pomocne jest badanie angio-TK, którego wykonanie jest jednak związane z koniecznością dożylnego podania środka kontrastowego, a samo przeprowadzenie badania wymaga transportu chorego do pracowni TK, co w znaczący sposób zmniejsza jego powtarzalność, mobilność i szybkość. Zaawansowana technicznie, ale również kosztowna w zakupie jest sonda dopplerowska zintegrowana z couplerem (staplerem) mikronaczyńowym. Jest ona bardzo pomocna w monitorowaniu płatów pogrążonych

bez monitora skórniego oraz płatów mięśniowych, w przypadku których tradycyjne metody oceny klinicznej są niewystarczające.

Ważne jest, aby w ocenie ukrwienia płata w okresie pooperacyjnym nie kierować się jedynie wynikami badań obrazowych, ignorując tym samym objawy kliniczne. Wyważona i najbardziej wartościowa ocena opiera się na równowadze pomiędzy metodami klinicznymi i instrumentalnymi, w powiązaniu z doświadczeniem osoby interpretującej te dane.

W oparciu o doświadczenia w dziedzinie mikrochirurgii oraz monitorowania chorych, w każdym ośrodku opracowuje się indywidualny plan opieki nad chorymi po zabiegach mikrochirurgicznych, zapewniający odpowiednie monitorowanie stanu ukrwienia płatów. Taki algorytm jest również modyfikowany w przypadku wystąpienia wcześniej nieprzewidywalnych okoliczności klinicznych, na przykład w jednym z ośrodków po zaobserwowaniu przypadków martwicy wyspy skórnej płata strzałkowego w 2-3 dobie po zabiegu, mimo badalnego tętna na szypule, do protokołu opieki pooperacyjnej wprowadzono na stałe nakłuwanie lub nacinanie dostępnych wysp skórnych w 2 dobie pooperacyjnej. W innym ośrodku w przypadku wątpliwości co do ukrwienia wyspy skórnej płatów o dostępnej wyspie skórnej, wykonuje się arteriogram laserowy.

W wypadku wystąpienia zastoju żylnego w obrębie płata, zwłaszcza w przypadku perforatorowych płatów śmigłowych, bardzo pomocna w redukcji zastoju jest hirudoterapia^{33, 34} (Rycina 3.). Pomimo iż istnieje wiele schematów postępowania bardzo korzystna jest stara metoda stosowania pijawek medycznych (*Hirudo medicinalis*), które wykorzystujemy od momentu wystąpienia zastoju żylnego kilka razy dziennie, aż do odbarczenia i przejaśnienia płata, co w większości przypadków koresponduje z okresem, w którym pojawia się neowaskularyzacja płata od jego brzegów oraz dna rany³⁵. W trakcie stosowania hirudoterapii bardzo ważne jest zastosowanie antybiotykoterapii do 24 godzin po zaprzestaniu przykładania pijawek³⁶. Najczęściej stosuje się fluorochinolony, cefalosporyny III generacji, trimetoprim – sulfametoksazol. W przypadku zastoju w obrębie uszypułowanych płatów perforatorowych, zwłaszcza śmigłowych, zalecane jest ich odrotowanie do pozycji wyjściowej i w ten sposób uwolnienie skręcenia, zagięcia lub nadmiernego napięcia szypuły. Po kilku dniach, w razie wystąpienia poprawy, można podjąć ponowną próbę przeniesienia płata w ubytek.



Rycina 3. (a) Na rycinie przedstawiono objętościowe przeciążenie żyłne (venous overloading) płata DIEP. (b) Zastosowano hirudoterapię do odbarczenia obrzęku. (c) Wykorzystanie terapii wyraźnie zmniejszyło przekrwienie płata. (d) Po przerwaniu pięciodniowej terapii pijawkami lekarskimi doszło do całkowitej martwicy płata w ciągu 48 godzin ³³.

6. Podsumowanie

W chirurgii mikronaczyniowej, ze względu na swoją złożoność, ryzyko powikłań pooperacyjnych jest uzależnione od wielu czynników. Planując zabieg mikrochirurgiczny z wykorzystaniem wolnego płata, operatorzy muszą się liczyć zarówno z czynnikami związanymi z bieżącym stanem zdrowia pacjenta jak i samą naturą zabiegu mikrochirurgicznego. Pacjenci oddziałów chirurgii plastycznej, nierzadko są obciążeni schorzeniami dodatkowymi, wadami wrodzonymi lub cierpią na chorobę nowotworową. Czynniki te utrudniają leczenie rekonstrukcyjne, zwiększając ryzyko pojawienia się powikłań. Wystąpienie niektórych z nich jest pośrednio zależne od operatora. Dlatego też, rzetelne zaplanowanie zabiegu, odpowiednia kwalifikacja pacjenta, a także wybór odpowiedniej techniki, mają znaczący wpływ na ostateczny efekt operacji. Niemniej ważne od powyższych czynników jest właściwy monitoring pacjenta w okresie okołoperacyjnym. Z pomocą zdobyczy technologicznych takich jak: USG Doppler, angio TK, komora termowizyjna, fluorospektrometria, śródoperacyjny arteriogram laserowy, sonda dopplerowska chirurg

jest w stanie na bieżąco sprawdzać perfuzję w płacie. To z kolei umożliwia wczesne rozpoznanie potencjalnych zaburzeń i najwcześniejszych powikłań takich jak zastój żylny, zakrzepica zespolenia, czy jego niedrożność. Ta wiedza pozwala z kolei na wdrożenie właściwego leczenia, które w zależności od stanu miejscowego może mieć charakter inwazyjny lub nieinwazyjny. Leczenie inwazyjne to nic innego jak rewizja zespolenia (reoperacja). Przykładem leczenia nieinwazyjnego jest hirudoterapia, która jest stosowana w przypadku wystąpienia zastój żylny. Odnajdują tutaj zastosowanie pijawki medyczne.

Referencje

1. Yousef, J., Leow, S.K.H. & Morrison, W. Plastic surgery in antiquity: an examination of ancient documents. *Eur J Plast Surg* 44, 419–428 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00238-020-01763-4>
2. Tagliacozzi G.: *De Curtorum Chirurgia per insitionem*. Venecja: Bindoni, 1597.
3. Mavrogenis AF, Markatos K, Saranteas T, et al. The history of microsurgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019;29(2):247-254. doi:10.1007/s00590-019-02378-7
4. Grajek M. Ocena skuteczności i ryzyka niepowodzeń mikrozespołań naczyniowych w chirurgii rekonstrukcyjnej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka regionu głowy i szyi. *Nowotwory. J Oncol* 2010;60(4):310-317.
5. Lineaweaver W, Akdemir O, Schleich A. Management strategies following microsurgical flap failure. *Microsurgery*. 2010;30(1):61-63. doi:10.1002/micr.20682
6. Valentini V, Gennaro P, Aboh IV, Longo G, Mitro V, Ialongo C. Iliac crest flap: donor site morbidity. *J Craniofac Surg*. 2009;20(4):1052-1055. doi:10.1097/scs.0b013e3181abb21d
7. Kozusko SD, Liu X, Riccio CA, et al. Selecting a free flap for soft tissue coverage in lower extremity reconstruction. *Injury*. 2019;50 Suppl 5:S32-S39. doi:10.1016/j.injury.2019.10.045
8. Siegwart LC, Bolbos A, Tapking C, et al. Safety and donor site morbidity of the transverse musculocutaneous gracilis (TMG) flap in autologous breast reconstruction-A systematic review and

- meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2021;124(4):492-509. doi:10.1002/jso.26559
9. Agostini T, Lazzeri D, Spinelli G. Anterolateral thigh flap: systematic literature review of specific donor-site complications and their management. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(1):15-21. doi:10.1016/j.jcms.2012.05.003
 10. <https://centerforbreastreconstruction.com/breast-reconstruction-procedure-options/diep-flap-surgery-and-reconstruction-procedure/> [dostęp:10.08.2022]
 11. Olguín Joseau S, Arias A, Sánchez JC, et al. Six-year experience of microvascular free-flap reconstruction of head and neck neoplasms. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2021;78(4):335-339. Published 2021 Dec 28. doi:10.31053/1853.0605.v78.n4.29523
 12. Masoomi H, Clark EG, Paydar KZ, et al. Predictive risk factors of free flap thrombosis in breast reconstruction surgery. *Microsurgery*. 2014;34(8):589-594. doi:10.1002/micr.22250
 13. Sanati-Mehrziy P, Massenburg BB, Rozehnal JM, Ingargiola MJ, Hernandez Rosa J, Taub PJ. Risk Factors Leading to Free Flap Failure: Analysis From the National Surgical Quality Improvement Program Database. *J Craniofac Surg*. 2016;27(8):1956-1964. doi:10.1097/SCS.0000000000003026
 14. Lese I, Biedermann R, Constantinescu M, Grobbelaar AO, Olariu R. Predicting risk factors that lead to free flap failure and vascular compromise: A single unit experience with 565 free tissue transfers. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74(3):512-522. doi:10.1016/j.bjps.2020.08.126
 15. Wong AK, Joanna Nguyen T, Peric M, et al. Analysis of risk factors associated with microvascular free flap failure using a multi-institutional database. *Microsurgery*. 2015;35(1):6-12. doi:10.1002/micr.22223
 16. Zhang C, Sun J, Zhu H, et al. Microsurgical free flap reconstructions of the head and neck region: Shanghai experience of 34 years and 4640 flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(6):675-684. doi:10.1016/j.ijom.2015.02.017

17. Tan BK, Por YC, Chen HC. Complications of head and neck reconstruction and their treatment. *Semin Plast Surg.* 2010;24(3):288-298. doi:10.1055/s-0030-1263070
18. Seo MH, Kim SM, Huan F, Myoung H, Lee JH, Lee SK. Analysis of Microvascular Free Flap Failure Focusing on the Microscopic Findings of the Anastomosed Vessels. *J Craniofac Surg.* 2015;26(7):2047-2051. doi:10.1097/SCS.0000000000002111
19. Kucur C, Durmus K, Uysal IO, et al. Management of complications and compromised free flaps following major head and neck surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(1):209-213. doi:10.1007/s00405-014-3489-1
20. Burgic M, Bruant Rodier C, Wilk A, et al. Complications following autologous latissimus flap breast reconstruction. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(1):65-67. doi:10.17305/bjbms.2010.2739
21. Yezhelyev, Max MD; Duggal, Claire S. MD; Carlson, Grant W. MD; Losken, Albert MD. Complications of Latissimus Dorsi Flap Breast Reconstruction in Overweight and Obese Patients. *Annals of Plastic Surgery: May 2013 - Volume 70 - Issue 5 - p 557-562* doi: 10.1097/SAP.0b013e31827a2c02
22. He WY, El Eter L, Yesantharao P, et al. Complications and Patient-reported Outcomes after TRAM and DIEP Flaps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(10):e3120. Published 2020 Oct 29. doi:10.1097/GOX.0000000000003120
23. Wade RG, Razzano S, Sassoon EM, Haywood RM, Ali RS, Figus A. Complications in DIEP Flap Breast Reconstruction After Mastectomy for Breast Cancer: A Prospective Cohort Study Comparing Unilateral Versus Bilateral Reconstructions. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1465-1474. doi:10.1245/s10434-017-5807-5
24. Heidekrueger PI, Moellhoff N, Horch RE, et al. Overall Complication Rates of DIEP Flap Breast Reconstructions in Germany-A Multi-Center Analysis Based on the DGPRÄC Prospective National Online Registry for Microsurgical Breast Reconstructions. *J Clin Med.* 2021;10(5):1016. Published 2021 Mar 2. doi:10.3390/jcm10051016

25. Wolff KD, Hölzle F, Wysluch A, Mücke T, Kesting M. Incidence and time of intraoperative vascular complications in head and neck microsurgery. *Microsurgery*. 2008;28(3):143-146. doi:10.1002/micr.20468
26. van Onna MA, Visser J, van der Hulst RRWJ. Limitation of ischaemic tissue response in a reconstruction with short ischaemia time during free flap surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(8):e17-e18. doi:10.1016/j.bjps.2017.05.035
27. Shaw WW, Ko CY, Ahn CY, Markowitz BL. Safe ischemia time in free-flap surgery: a clinical study of contact-surface cooling. *J Reconstr Microsurg*. 1996;12(7):421-424. doi:10.1055/s-2007-1006613
28. Glass GE, Nanchahal J. Why haematomas cause flap failure: an evidence-based paradigm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(7):903-910. doi:10.1016/j.bjps.2011.12.014
29. Khan S, Khan Z, Ali M, Shaikh SA, Rahman MF. Should 1 or 2 Venous Anastomoses Be Done in Microsurgical Flap Transfer?. *Ann Plast Surg*. 2020;85(5):522-526. doi:10.1097/SAP.0000000000002309
30. Novakovic D, Patel RS, Goldstein DP, Gullane PJ. Salvage of failed free flaps used in head and neck reconstruction. *Head Neck Oncol*. 2009;1:33. Published 2009 Aug 21. doi:10.1186/1758-3284-1-33
31. Hidalgo DA, Disa JJ, Cordeiro PG, Hu QY. A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: refinement in donor-site selection and technique. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(3):722-734.
32. Hölzle F, Loeffelbein DJ, Nolte D, Wolff KD. Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006;34(1):25-33. doi:10.1016/j.jcms.2005.07.010
33. Arusan S, Bayar B, Gödekmerdan A, Sağlam N. Olgu Sunumu: Mikro Cerrahiye Yardımcı Bir Metot, Hirudoterapi [A case report: hirudotherapy as a treatment modality in the microsurgery]. *Turkiye Parazitol Derg*. 2013;37(2):154-156. doi:10.5152/tpd.2013.34
34. Herlin C, Bertheuil N, Bekara F, Boissiere F, Sinna R, Chaput B. Leech therapy in flap salvage: Systematic review and practical recommendations. *Ann Chir Plast Esthet*. 2017;62(2):e1-e13. doi:10.1016/j.anplas.2016.06.004

35. Green PA, Shafritz AB. Medicinal leech use in microsurgery. *J Hand Surg Am.* 2010;35(6):1019-1021. doi:10.1016/j.jhssa.2010.03.014
36. Knobloch K, Gohritz A, Busch K, Spies M, Vogt PM. Hirudo medicinalis-Anwendungen in der plastischen und rekonstruktiven Mikrochirurgie--eine Literaturübersicht [Hirudo medicinalis-leech applications in plastic and reconstructive microsurgery--a literature review]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2007;39(2):103-107. doi:10.1055/s-2007-965138

TRANSPLANTACJA MACICY – NOWA NADZIEJA WALKI Z BEZWZGLĘDNĄ NIEPŁODNOŚCIĄ

Natalia Tręgota, Kinga Dworak, Julia Cieśla, Maciej Smreczak

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Przeszczep macicy jest obecnie jedyną dostępną metodą leczenia całkowitej niepłodności spowodowanej czynnikiem macicznym wynikającej z wrodzonego lub chirurgicznego braku macicy, lub braku prawidłowej czynności tego narządu. Ustrukturyzowane badania na zwierzętach, od gryzoni po naczelne inne niż człowiek, stanowiły naukową podstawę pomysłu wprowadzenia transplantacji macicy jako procedury klinicznej. Niepłodność ta była uważana za nieuleczalną do 2014 roku, kiedy to urodziło się pierwsze dziecko z ciąży w przeszczepionej macicy. Ostatnie lata przyniosły znaczący progres w dziedzinie przeszczepów macicy – jednych z niewielu, jakie są wykonywane w celu poprawy jakości, a nie wydłużenia życia pacjentek. W porównaniu z innymi rodzajami przeszczepów, UTx może wykorzystywać zarówno koncepcję dawczyni zmarłej, jak i żywej. Co więcej, UTx jest obecnie jedynym przeszczepem efemerycznym, który pozostaje *in situ* przez ograniczony czas u biorczyni. Dzięki dotychczasowym próbom przeszczepiania macicy istnieje duża szansa na wprowadzenie tej procedury do praktyki klinicznej leczenia niepłodności. Jednakże, wiele kwestii musi zostać jeszcze rozstrzygniętych. Przyszłe badania powinny obejmować metody zmniejszania ryzyka operacyjnego, zarówno dla dawczyni, jak i biorczyni przeszczepu.

Słowa kluczowe: przeszczep macicy, bezpłodność spowodowana czynnikiem macicznym, ciąża

Abstract: Uterine transplantation is currently the only available treatment for total uterine factor infertility, which is caused by congenital or surgical absence of the uterus, or a lack of normal uterine function. Structured animal studies, ranging from rodents to non-human primates, have provided the scientific basis for the successful introduction of uterine transplantation as a clinical procedure. This infertility was considered incurable until 2014, when the first child was born after a uterine transplant. Recent years have brought significant progress in the field of uterine transplants - the only ones that are performed to improve the quality and not extend the life of patients. Compared to other types of transplant, UTx can use both the deceased and living donor concept. Moreover, UTx is currently the only ephemeral transplant that remains *in situ* for a limited time in the recipient. Thanks to the attempts at uterine transplants to date, there is a good chance of introducing this procedure into the clinical practice of infertility treatment, but many issues still have to be resolved. Future research should include methods of reducing operational risk for both the donor and the transplant recipient.

Keywords: uterine transplantation, absolute uterine factor infertility, pregnancy

1. Wstęp

Pomimo niezwykle trudnych postępów w leczeniu niepłodności, od narodzin pierwszego dziecka z zapłodnienia *in vitro* w 1978 roku, bezpłodność spowodowana czynnikiem macicznym (*ang. Absolute Uterine Factor Infertility, AUF*) pozostała nieuleczalna².

Współczesne badania nad transplantacją macicy rozpoczęły się wkrótce po pierwszym przeszczepie ludzkiej ręki w 1998 roku - zabiegu, który otworzył ogromne pole rozwoju chirurgii transplantacyjnej, obejmując również martwe tkanki lub narządy, które po przeszczepieniu miałyby szansę znacznie poprawić jakość życia pacjenta³.

Przeszczep macicy (*ang. Uterine transplantation, UTx*), został z powodzeniem wprowadzony jako perspektywa leczenia kobiet z bezpłodnością wynikającą z czynnika macicznego. AUF reprezentujące około 3 do 5% ogólnej populacji kobiet jest związane z wrodzoną agenezją macicy (zespół Mayera-Rokitansky'ego-Küsterera-Hausera), poważną wrodzoną wadą macicy (hipoplastyczną macicą, macicą dwurożną/jednorożną), brakiem macicy wynikającym z jej chirurgicznego usunięcia lub stanem nabytym związanym z nieprawidłowym funkcjonowaniem macicy (zrosty wewnątrzmaciczne, mięśniaki gładkokomórkowe). Powoduje to niepowodzenia implantacji zarodka lub wady łożyska⁴.

Przeszczep macicy jest jedyną metodą, która umożliwia kobietom z AUF uzyskanie zarówno biologicznego, jak i ciążowego macierzyństwa. Chociaż wśród tych kobiet istnieje duże zapotrzebowanie, niewiele kandydatek może odnieść korzyści z UTx, ponieważ jest on wciąż na początkowym etapie rozwoju⁵.

Opcjami macierzyństwa dla kobiet z tym zaburzeniem są: adopcja lub ciąża u nosicielki ciążowej w celu uzyskania genetycznego macierzyństwa, a następnie adopcja w celu uzyskania legalnego macierzyństwa. Jednak macierzyństwo zastępcze jest niedozwolone w wielu krajach z powodów etycznych, prawnych lub religijnych⁶.

Udana transplantacja macicy pokazała ostatnio, że kobiety z AUF mogą osiągnąć zarówno macierzyństwo genetyczne, jak i ciążowe. W porównaniu z innymi rodzajami przeszczepów, UTx może wykorzystywać zarówno koncepcję dawczyni zmarłej (DD), jak i żywej (LD). Co więcej, UTx jest obecnie jedynym przeszczepem efemerycznym, który pozostaje *in situ* przez ograniczony czas u biorczyni. Histerektomia planowana jest do około 5 lat po przeszczepie, a najlepiej po urodzeniu 2 zdrowych potomków. Ten ograniczony czas

znacznie zmniejsza ryzyko dobrze znanych długotrwałych skutków ubocznych związanych z immunosupresją^{4,7}.

Pionierska praca dla UTX, która pomogła rozpocząć wiele badań w ośrodkach na całym świecie, pochodzi od grupy z Göteborga pod przewodnictwem M.Brännströma⁸.

Przeszczep macicy polega na pobraniu macicy dawczyni i przeszczepieniu jej biorczynie. Obie operacje są złożone i trudne oraz wiążą się z ryzykiem chirurgicznym i powikłaniami. Usunięcie macicy od dawczyni może zająć od 6 do 10 godzin. Macica wraz z naczyniami są następnie przeszczepiane do biorczynie. Pacjentka musi wtedy przyjmować leki immunosupresyjne, aby jej organizm nie odrzucał nowego organu, co niesie potencjalne zagrożenie dla jej zdrowia. Około 12-18 miesięcy po przeszczepie zarodek (pobrany w drodze zapłodnienia *in vitro* przed przeszczepem macicy) zostaje przeniesiony do przeszczepionej macicy. Przyszła mama jest ściśle monitorowana podczas ciąży, którą rozwiązuje się poprzez cesarskie cięcie. Jeśli kobieta nie zdecyduje się na kolejną ciążę, około sześć tygodni po porodzie zostaje poddana histerekтомii i może odstawić wszystkie leki immunosupresyjne⁸.

2. Rys historyczny

Pierwsza, lecz nieudana próba przeszczepu macicy została wykonana w 2000 r. z poborem narządu od żywej dawczyni¹⁰, a następnie w 2011 r. podjęto drugą próbę z narządem pobranym od zmarłej dawczyni¹¹. Powyższe próby zostały wykonane bez przygotowań badawczych i nie są zgodne z koncepcją IDEAL (*ang. Innovation, Development, Exploration, Assessment, Long-term follow up*) dotyczącą wprowadzania innowacji chirurgicznych oraz międzynarodowymi wytycznymi etycznymi dla UTX¹.

W 2011 roku grupa badawcza z Turcji poinformowała o udanym przeszczepie od zmarłej dawczyni. Jednak jak dotąd procedura ta nie doprowadziła do ostatecznego celu UTX, jakim jest pomyślne zakończenie zdrowej, prawidłowo przebiegającej ciąży. Opierając się na rozległych doświadczeniach na różnych modelach zwierzęcych, w tym na naczelnych, grupa z Göteborga kierowana przez Brännströma poinformowała o pierwszym porodzie zdrowego dziecka po UTX od żywej dawczyni w 2014r. To wydarzenie nie tylko udowodniło wykonalność UTX, ale pomogło również zdefiniować odpowiednie obszary badań klinicznych⁴.

3. Badania na zwierzętach

Współczesne próby badań nad UTx na zwierzętach rozpoczęły się na początku XXI wieku^{12,13}. Badania były prowadzone na gryzoniach – myszach i szczurach, gatunkach zwierząt domowych – świniami i owcami oraz na gatunkach naczelnych m.in. makaku jawańskim.

Pierwsze w historii potomstwo po UTx zostało uzyskane w 2003 roku na modelu mysim¹⁴. Kolejne eksperymenty na tych zwierzętach dowiodły o tolerancji przeszczepianego narządu na 24h zimne niedokrwienie¹⁵.

W badaniach UTx wykorzystywano większe zwierzęta jak świnie i owce, przy czym ich główną przewagą nad gryzoniami są większe rozmiary narządów i układu naczyniowego macicy. Początkowe próby u owiec przebiegły z autologicznym UTx i zespoleniem z naczyniami biodrowymi zewnętrznymi, również wykazując żywe potomstwo. Model świńskiej UTx został początkowo opracowany jako przeszczep autologiczny, badający reperfuzję i drożność naczyń¹.

W kolejnych badaniach przedklinicznych UTx wykorzystano pawiana i makaka jawańskiego. Pierwszą ciążę UTx i żywe potomstwo, po autologicznym UTx, u gatunku naczelnych wykazano u makaka jawańskiego¹⁶.

4. Wskazania do przeprowadzenia transplantacji macicy

Niepłodność bezwzględna spowodowana czynnikiem macicznym jest jedynym głównym typem niepłodności kobiet, który wciąż jest postrzegany jako nieuleczalny⁶. Do przyczyn leżących u podstaw należy wrodzona agenezja macicy, jak w zespole Mayera-Rokitansky'ego-Küsterera-Hausera (MRKH) lub każda inna poważna wada macicy, a także nabyta dysfunkcja macicy lub przeprowadzona histerektomia.

Biorąc po uwagę wskazania do przeszczepienia macicy, istotne wydaje się rozróżnienie między wadami wrodzonymi a brakiem macicy spowodowanym chirurgicznym usunięciem tego narządu¹⁷.

4.1. Zespół Mayera-Rokitansky'ego- Küsterera-Hausera

Zespół Mayera-Rokitansky'ego-Küsterera-Hausera (MRKH), zwany także agenezją Müllera, jest drugą najczęstszą przyczyną pierwotnego braku miesiączki. Charakteryzuje się wrodzonym brakiem macicy, szyjki macicy i górnej części pochwy lub obecnością prymitywnej litej dwudzielnej macicy

u kobiet z prawidłowym kariotypem żeńskim (46,XX)^{4,18,19}. Zespół MRKH stanowi mniej niż 3% wszystkich wad rozwojowych Müllera i występuje u 1: 4500-5000 żywych urodzeń²⁰ population-based prevalence studies of MRKH syndrome are sparse. Moreover, population-based data on patient characteristics are lacking. STUDY DESIGN, SIZE, DURATION This retrospective cohort study used the Danish National Patient Registry (DNPR).

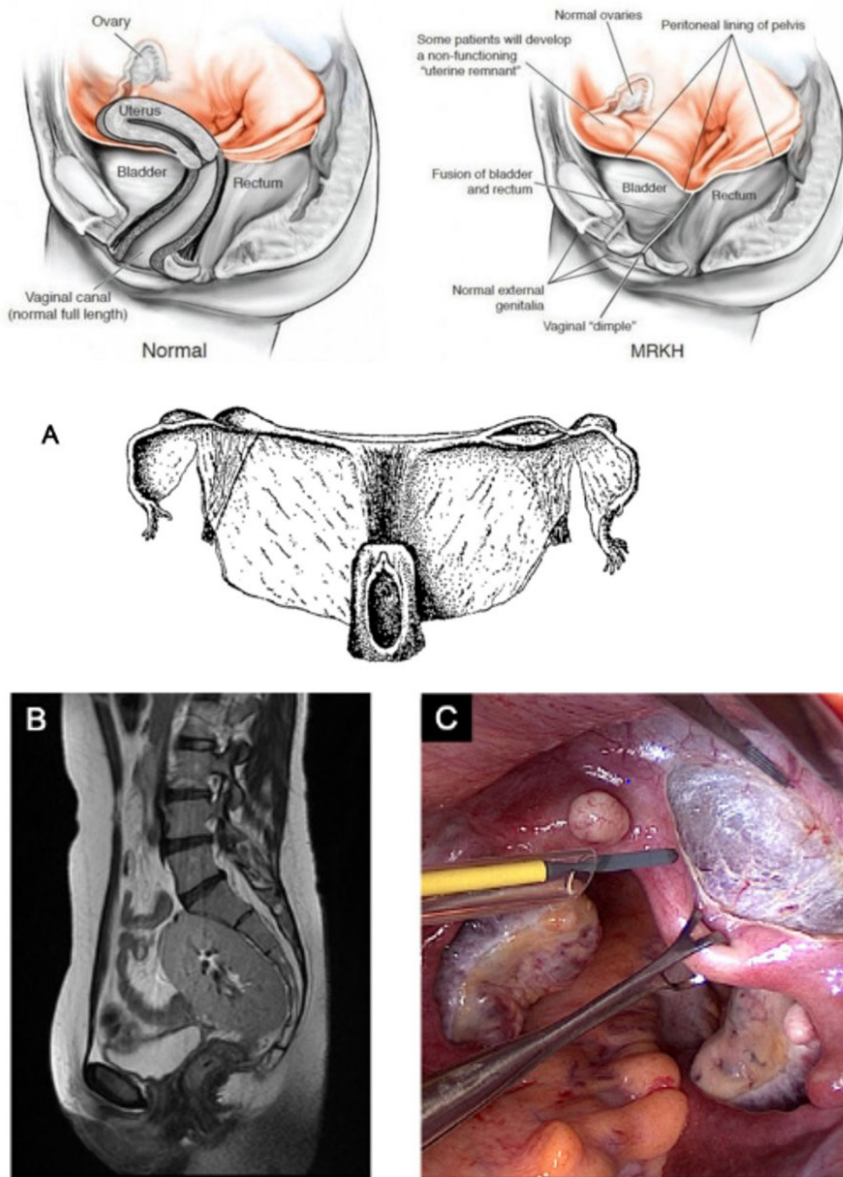
Żeński układ rozrodczy u ludzi obejmuje jajowody, macicę, szyjkę macicy i pochwę. Jajowody, macica, szyjka macicy i górne 2/3 pochwy wywodzą się z przewodów Müllera, natomiast dolna część pochwy pochodzi z zatoki moczowo-płciowej²¹. Powstawanie przewodów rozpoczyna się około 5.–6. tygodnia ciąży, gdy obustronne wgłębienia czaszkowo-ogonowe mezodermy pośredniej rosną ogonowo, kierując się przewodami Wolffa do zatoki moczowo-płciowej²². Doogonowa część dwóch przewodów Müllera łączy się, tworząc macicę, szyjkę macicy i górną część pochwy, podczas gdy górne części przewodów tworzą dwa jajowody¹⁹.

Przy obecnym stanie wiedzy należy rozważyć kilka możliwych etiologii, w tym czynniki monogenowe, oligogenowe, poligenowe, wieloczynnikowe i środowiskowe. Ponadto mogą być zaangażowane mechanizmy regulacyjne (np. czynniki epigenetyczne) i somatyczne zdarzenia genetyczne podczas rozwoju. Coraz częściej mówi o rodzinnym występowaniu zespołu MRKH oraz towarzyszących mu anomalii, co może przemawiać za monogeniczną etiologią genetyczną^{19,23,24}.

Wyróżniamy dwa typy zespołu MRKH:

- Typ I – obejmujący górną część pochwy, szyjkę macicy oraz macicę
- Typ II – związany z dodatkowymi wadami rozwojowymi dotyczącymi układu nerkowego i kostnego, a także obejmującymi MURS (*Müllerian Renal Cervical Somite*) charakteryzujący się wadami szyjno-piersiowymi.

Częstość występowania zespołu MRKH typu I i typu II wynosi odpowiednio 56–72% i 28–44%^{20,25,26}.



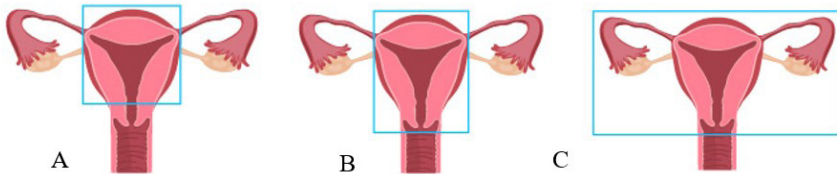
Rycina 1. A - Oryginalna ilustracja autorstwa Carla von Rokitansky'ego (1838) przedstawiająca morfologię macicy i pochwy w zespole MRKH ze skróconą, ślepo zakończoną pochwą i szczątkowymi resztkami macicy. B - MRI T2-zależny, w płaszczyźnie strzałkowej wykazujący całkowity brak maciczo-pochwowy w zespole MRKH typu II związany z agenezją nerek i samotną nerką miednicy. C - Miednica pacjentki z zespołem MRKH w trakcie chirurgicznego przygotowania do przeszczepienia macicy. Kleszcze trzymają włóknisty rdzeń macicy w linii środkowej, podczas gdy jest on wycinany z pęcherza. Jajniki znajdują się przyśrodkowo w kierunku zatoki Douglas'a¹⁸.

4.2. Chirurgiczne usunięcie macicy - Histerektomia

Histerektomia jest najczęstszą operacją ginekologiczną, której poddawane są kobiety. W Stanach Zjednoczonych przeprowadza się około 600 000 histerektomii rocznie, w Polsce około 60 000. Ponad 40% pacjentek poddawanych histerektomii ma mniej niż 44 lata²⁷. Pomijając nowotwory złośliwe do przyczyn operacyjnego usunięcia macicy należą m.in.: mięśniaki macicy (I-A – stopień wiarygodności danych według obowiązujących kryteriów), nieprawidłowe krwawienia z macicy (III-B), endometrioza (I-B), zaburzenia statyki narządów dna miednicy (II-B), zespół bólowy miednicy mniejszej (II-C). Wskazania ostre obejmują krwotok poporodowy oraz nasilone krwawienie z macicy niemożliwe do opanowania w inny sposób. Histerektomia z powodu nowotworu złośliwego jest w okresie płodnym znacznie rzadsza.

Najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi będącymi wskazaniem do histerektomii są rak szyjki macicy, rak endometrium, nabłonkowy rak jajnika i nienabłonkowy rak jajnika. Bardzo rzadkimi przyczynami histerektomii jest leczenie mięsaka gładkokomórkowego, mięsaka podścieliska endometrium i guza trofoblastycznego umiejscowionego w łożysku z chemoopornością i pojedynczym guzem macicy⁷.

Typy histerektomii przedstawione zostały na rycinie 2.



Rycina 2. A - histerektomia częściowa – usuwany jest jedynie trzon macicy, B – histerektomia całkowita – usuwana jest macica wraz z szyjką, C - histerektomia radykalna – usuwana jest macica, szyjka macicy, przydatki i część pochwy.

5. Procedura

Przeszczep macicy to pierwszy wprowadzony efemeryczny rodzaj przeszczepu, w którym przeszczep nie jest przeznaczony „do użytku” przez całe życie. Macica jest usuwana po urodzeniu jednego lub dwojga dzieci, co zmniejsza długoterminowe skutki uboczne stosowania leków immunosupresyjnych⁶. Większość obecnie wykonywanych przeszczepów narządów i tkanek

wykorzystuje przeszczepy od zmarłego dawcy. Koncepcja żywego dawcy została ustanowiona dla transplantacji nerek i wątroby³.

W porównaniu z innymi rodzajami przeszczepów, UTx może wykorzystywać zarówno koncepcję dawczyni zmarłej, jak i dawczyni żywej⁷.

Dawczyni są testowane m.in. pod kątem zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka, ponieważ leczenie zakażenia będzie ograniczone u biorczyń z obniżoną odpornością, a ryzyko neoplazji szyjki macicy znacznie wzrosło^{4,28}.

Operacja przeszczepu macicy polega na izolacji macicy wraz z obustronnymi, długimi naczyniami żyłnymi i tętniczymi. Złożoność operacji wiąże się głównie z rozległym rozwarstwieniem naczyń, obejmującym dystalne odcinki wewnętrznych żył biodrowych i tętnic⁶.

Badania dotyczące wpływu zaburzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego (IRI) na macicę przeprowadzono na modelach zwierzęcych, natomiast nie ma wystarczającej liczby badań klinicznych obrazujących to zjawisko u ludzi. W ludzkiej tkance macicy zachowanej w roztworze Perfadex nie wystąpiły poważne zmiany histologiczne po długotrwałym niedokrwieniu (do 24h). Skurcz miometrium był jednak lepiej zachowany po 6h przechowywania w chłodni w porównaniu z 24h czasu zimnego niedokrwienia (CIT)⁴. W badaniu klinicznym *ex-vivo* oceniano 8 macic pobranych od dawczyń ze śmiercią mózgową i stwierdzono brak zmian histologicznych po CIT wynoszącym 12h²⁹. Ponadto donoszono o histologicznym złuszczeniu endometrium macicy od dawczyń w stanie śmierci mózkowej po 24h przechowywaniu w chłodni³⁰.

Determinacja sukcesu będzie uzasadniona dopiero po ponad 18 miesiącach od UTx, ponieważ próby zajścia w ciążę powinny być opóźnione o ok. 12 miesięcy od UTx.

Można wyróżnić trzy składowe oceny skuteczności UTx:

1. Wczesny korzystny wynik leczenia chirurgicznego UTx z żywym przeszczepem do 3 miesiąca
2. Funkcja przeszczepu do 1 roku z regularnymi miesiączkami przez kilka miesięcy
3. Pomyślna ciąża z urodzeniem żywego, zdrowego dziecka⁴.

5.1. Przeszczep macicy od żywej dawczyni (LD UTx)

Popularnym podejściem chirurgicznym w tym rodzaju zabiegu jest nacięcie w linii środkowej^{10,31,32}. Macicę należy uzyskać z jak najdłuższymi naczyniami, znaczną częścią więzadeł obłych i krzyżowo-maciczych oraz rozległym

płatem otrzewnej pęcherza moczowego. Rozwarstwienie naczyńniowe szyjki macicy i naczyń macicznych jest możliwe tylko po całkowitym usunięciu macicy. Pochwę przecina się poniżej szyjki macicy, aby uzyskać mankiet wystarczający do zespolenia z pochwą biorczyni. W niektórych przeprowadzanych badaniach jajniki również były usuwane^{31,33}. Zarówno szwedzki zespół jak i chiński Wei i in. donoszą o metodzie przeszczepu z wykorzystaniem robota chirurgicznego³⁴.

W dotychczasowej literaturze doniesiono o dwóch próbach UTx ze wskazaniem wykluczającym MRKH. Pierwszą próbą UTx był przypadek LD UTx, przeprowadzony w 2000 roku w Arabii Saudyjskiej. Niespokrewniona dawczyni w okresie okołomenopauzalnym oddała macicę kobiecie, która przeszła pilną histerektomię okołoporodową. Martwicza macica została usunięta 99 dni po UTx z obecnością obustronnej zakrzepicy naczyń macicznych^{7,10}. Kolejna próba UTx została podjęta w 2017 roku u 26-letniej kobiety z ciężkim zespołem Ashermana, która otrzymała macicę od matki. Pobranie macicy od dawczyni odbyło się poprzez połączenie laparoskopii i laparotomii³⁶.

W badaniu klinicznym M.Brännströma i in. rozpoczętym w 2012 roku w Szwecji kohorta składała się z ośmiu kobiet z zespołem MRKH³¹.

Sześć z ośmiu kobiet, które oddały swoje macice pacjentkom z MRKH w tym badaniu, było spokrewnionych (pięć matek i jedna siostra), jedna była przyjaciółką rodziny, a druga teściową. Cztery dawczynie były w wieku postemenopauzalnym, wszystkie miały niepowikłane ciążę. Operacja wydobycia rozpoczęta po przez nacięcie pośrodkowe obejmowała rozwarstwienie macicy i obustronnych tętnic macicznych oraz głębokich żył macicznych, z segmentami/płatami naczyń biodrowych wewnętrznych. Operacja głębokiego rozwarstwienia żył macicznych i moczowodów jest trudna, złożona i czasochłonna, a łączny czas operacji wydobycia wynosił 10–13 godzin³¹. Operacja biorczyni była mniej wymagającą procedurą i trwała 4-6 godzin. Objęła ona obustronne zespolenie koniec do boku odcinków tętnic biodrowych wewnętrznych i żył przeszczepu z żyłami biodrowymi zewnętrznymi. Po ustaleniu przepływu krwi macicznej u biorczyni, przeszczep został zespolony z pochwą, a następnie przymocowany do miednicy za pomocą więzadeł krzyżowo-maciczych i obłych oraz do rozciętej resztkowej tkanki macicy na ścianach bocznych miednicy.

Po sześciu miesiącach sześć z ośmiu macic pozostało żywych⁷. Do przyczyn usunięcia dwóch macic należały obustronne zamknięcie naczyń macicznych w ciągu tygodnia od przeszczepu u jednej pacjentki i utrzymujące

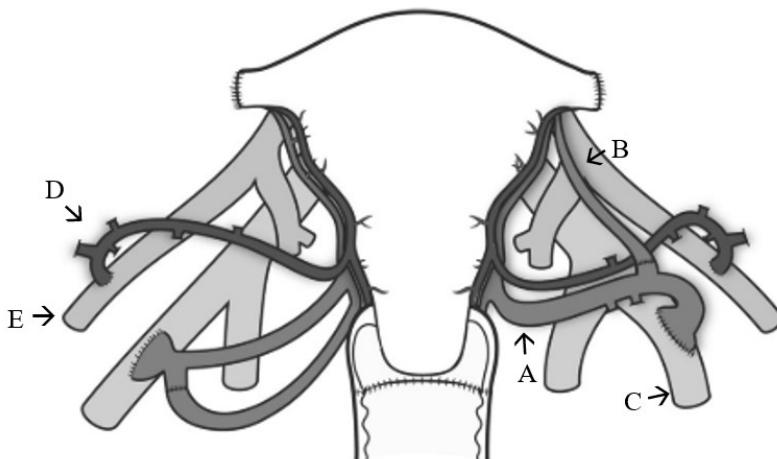
się zakażenie wewnątrzmaciczne, które po około 3 miesiącach od UTx przekształciło się w ropień wewnątrzmaciczny u drugiej pacjentki⁷.

Jedna z ośmiu biorczyń szwedzkiego badania przeszła radykalną histerektomię 7 lat przed UTx w leczeniu raka szyjki macicy. U tej pacjentki w wieku 25 lat zdiagnozowano guza szyjki macicy o średnicy 3 cm. Operacja UTx została przeprowadzona zgodnie ze standardową metodą zespołu szwedzkiego. Pacjentka zaszła w ciążę podczas czwartej próby transferu zarodka i urodziła zdrowego chłopca poprzez cesarskie cięcie w listopadzie 2014 r. W styczniu 2016 urodziła zdrową córkę i jest tym samym pierwszą na świecie pacjentką z UTx, która miała dwa porody po UTx. Podczas drugiego cięcia cesarskiego usunięto macicę i natychmiast wycofano immunosupresję⁷.

W okresie od 2014 roku w ramach badań klinicznych przeprowadzono ok. 60 przeszczepów i zanotowano 13 żywych urodzeń^{8,37,38}.

U dawczyń opisywanych w piśmiennictwie wystąpiło jedno powikłanie śródoperacyjne oraz dwa powikłania pooperacyjne. Inne powikłania obejmowały infekcje dróg moczowych, zaklinowanie stolca, bóle nóg, nokturię. Większość dawczyń miała proste przebiegi pooperacyjne i została wypisana 5–7 dni po operacji³³.

Rycina 3. Schematyczny rysunek połączeń naczyniowych w przeszczepie macicy od żywych



dawczyń. Jako odpływ żylny wykorzystywano zarówno żyły maciczne jak i jajnikowe. Po lewej stronie żyła maciczna(A), która anatomicznie zbiega się z żyłą jajnikową(B), została zespolona z żyłą biodrową zewnętrzną(C). Po prawej stronie przed pobraniem narządu przecięto jedną z żył jajnikowych, aby umożliwić usunięcie przeszczepu z nienaruszonym moczowodem. Przecięta żyła została ponownie zespolona od końca do końca. Tętnice maciczne(D) zostały zespolone obustronnie z tętnicami biodrowymi zewnętrznymi(E).^{1,4}

5.2. Przeszczep macicy od zmarłej dawczyni (DD UTx)

Procedura przeszczepu macicy od zmarłej dawczyni nieco różni się od procedury poboru tego organu od dawczyni żyjącej. Dotychczas doniesiono się o 7 przypadkach przeprowadzenia UTx od zmarłej dawczyni. Pierwsza próba tej procedury miała miejsce w 2011 roku w Turcji, gdzie 21-letniej pacjentce chorującej na MRKH przeszczepiono macicę od 22-letniej nieródki w stanie śmierci mózgowej¹¹. Macica usuwana jest jako pierwszy organ ze wszystkich innych pobieranych w celu transplantacji. W tym przypadku nie zgłoszono żywego urodzenia.

Próba DD UTx również odbyła się w Chinach pod koniec 2015 roku³⁵. Córka z MRKH otrzymała macicę od 42-letniej matki. Próba ta obejmowała całkowitą laparoskopową operację pobrania z użyciem robota, a jedynymi odplywami żylnymi były żyły jajnikowe. Opracowanie żył jajnikowych znacznie uprościło preparację chirurgiczną, ale wymagało wycięcia jajników, co nie jest pozbawione ryzyka późniejszych powikłań sercowo-naczyniowych. Rok po przeszczepie stwierdzono, że macica jest żywotna³⁵. Na ten moment brak informacji dotyczących pojawienia się ciąży w wyniku tej procedury.

Kolejna próba DD UTx, również z udziałem pacjentki z MRKH, odbyła się w 2016 roku w USA. Czas zimnego niedokrwienia był zbyt długi ze względu na dużą odległość między miejscem pobrania organu a miejscem jego przeszczepu. Poskutkowało to usunięciem przeszczepu dwa tygodnie po operacji z powodu infekcji grzybiczej naczyń krwionośnych zaopatrujących macicę³⁹.

W 2016 roku w Czechach również odbyły się próby DD UTx. Czesi podzielili tę procedurę na 6 faz⁴⁰:

1. Przepochwowe USG – w celu wykluczenia patologii macicy, jajowodów i jajników.
2. Makroskopowa ocena stanu macicy *in situ* – oceniany jest:
 - kolor,
 - jednorodność,
 - sztywność,
 - obecność blizn i oznak urazów,
 - obecność endometriozy.
3. Przygotowanie macicy i naczyń, polegające na uwolnieniu więzadła maciczno-pachwinowego przy ścianie miednicy, preparacji żył jajnikowych, uwolnieniu macicy od pęcherza moczowego, preparowaniu tętnicy i żyły macicznej oddzielnie oraz adhezjolie moczowodu.

4. Przepłukanie naczyń roztworem konserwującym przez kaniulację obu zewnętrznych tętnic miednicy po ich dystalnym podwiązaniu. Drenaż żylny obejmuje kaniulację żyły głównej dolnej.
5. Wycięcie organu następuje po makroskopowej ocenie jakości perfuzji macicy.
6. Ocena *ex vivo* i ocena jakości przeszczepu:
 - jakość perfuzji,
 - jakość naczyń,
 - perfuzja *ex vivo*.

W tym badaniu klinicznym biorczyniami były 4 kobiety natomiast dawczyniami w dwóch przypadkach były kobiety w okresie postmenopauzalnym z wcześniej prawidłowo przeżytymi ciążami, pozostałe dwie dawczynie były w wieku przedmenopauzalnym i były nieródkami. Jedna macica została usunięta po tygodniu od przeszczepu z powodu zakrzepicy, a druga po 7 miesiącach z powodu zwyrodnienia endometrium co było następstwem pierwotnego zakażenia wirusem *Herpes simplex*. Do tej pory nie zgłoszono żywego urodzenia⁴¹.

Pierwszy udany przypadek DD UTx został przeprowadzony w Brazylii we wrześniu 2016 roku, gdzie 32-letnia pacjentka z MRKH otrzymała macicę od 45-letniej dawczynie, która zmarła z powodu krwotoku podpajęczynówkowego⁴². Operacja biorczynie obejmowała obustronne zespolenie naczyń macicznych z naczyniami zewnętrznymi. Po zdjęciu zacisków widoczny był znaczny przepływ przez zachowane żyły jajnikowe i konsekwencji żyły te zostały również zespolone z żyłami biodrowymi zewnętrznymi. Sześć miesięcy po UTx doszło do zapłodnienia. Planowe cięcie cesarskie wykonano w 35. tygodniu i 3 dniach ciąży. Kobieta urodziła zdrową dziewczynkę. Po porodzie macica została usunięta.

W usuniętym narządzie zaobserwowano wyraźny rozrost włóknisty błony wewnętrznej tętnic macicznych. Powód tego jest niejasny i nie został odnotowany w opublikowanych przypadkach LD z histerektomią po porodzie.

Poporodowy wzrost i rozwój dziecka w ciągu pierwszych 7 miesięcy był prawidłowy. Ten przypadek kliniczny ma kolosalne znaczenie i jest potwierdzeniem koncepcji przeszczepów macicy od zmarłych dawczyń jako alternatywy dla przeszczepu tego narządu od dawczyń żywych.

5.3. Immunosupresja

Leczenie immunosupresyjne jest podobne do immunosupresji przy przeszczepie nerki³³. Najnowszy protokół immunosupresji obejmuje śródoperacyjnie tymoglobulinę i prednizolon. Lekiem pooperacyjnym jest takrolimus, mykofenolan mofetylu i prednizolon^{31,33,35,36}. Immunosupresja podtrzymująca składała się głównie z potrójnej lub podwójnej immunosupresji inhibitorami kalcyneuryny (CNI) (najczęściej takrolimusem) i mykofenolowym mofetylem (MMF)⁴. Antybiotykoterapia łączy piperacylinę i tazobaktam lub ceftriakson i ornidazol, stosowany jest również kotrimoksazol w celu zapobiegnięcia zakażeniu *Pneumocystis carinii*^{11,35}. Jeżeli dawczyni ma pozytywny wynik na obecność wirusa cytomegalii, przez trzy miesiące podaje się Gancyklowir. CNI, steroidy i azatiopryna są uważane za bezpieczne jako leki immunosupresyjne, podczas gdy rytuksymab (przeciwciało anty-CD-20) i MMF zostały powiązane z działaniem teratogennym⁴, dlatego leki te odstawia się na 2 miesiące przed próbą transferu zarodków, aby uniknąć potencjalnego działania teratogennego i zastępuje się je azatiopryną⁶.

5.4. Ciąża i poród

Pacjentka jest poddawana bardzo ścisłej obserwacji podczas ciąży. Terapia immunosupresyjna jest podtrzymywana w czasie ciąży i składa się z takrolimusu, azatiopryny i prednizolonu. Wizyty co 2–3 tygodnie z kompleksową kontrolą ultrasonograficzną wskaźnika pulsacji tętnic macicznych i pępowinowych oraz wzrostu płodu. Biopsję szyjki macicy wykonuje się co miesiąc^{6,33}.

Poród odbywa się poprzez cesarskie cięcie.

6. Kwestie etyczne

Przeszczep macicy łączy technologie wspomaganego rozrodu i medycyny transplantacyjnej. Jest to jedyny przeszczep efemeryczny wykonywany w celu poprawy jakości życia, a nie jego przedłużenia^{9,33,43}.

W 2008 roku Komitet FIGO ds. Etycznych Aspektów Rozrodu Człowieka i Zdrowia Kobiet przedstawił względy etyczne w transplantacji macicy. W 2012 r. pojawiły się kryteria montrealские dotyczące etycznej wykonalności przeszczepienia macicy, które zostały zaktualizowane w 2013 r. Opisują kryteria biorczyni, dawczyni i zespołu opieki zdrowotnej³³.

7. Wnioski

Bezpłodność to problem, który dotyka wiele kobiet i znacząco obniża jakość ich życia. Pomimo ogromnego postępu w dziedzinie leczenia niepłodności, wciąż poszukiwane są metody terapeutyczne dla kobiet z AUFI. Ostatnie lata przyniosły znaczący progres w dziedzinie przeszczepów macicy. Próby te były poprzedzone wieloma badaniami na zwierzętach, które potwierdziły zasadność tego typu transplantacji. Przeszczepy macicy były do tej pory wykonywane zarówno z wykorzystaniem narządu od żywych, jak i od zmarłych dawczyń. Alternatywą dla tego rodzaju przeszczepów są transplantacje macic od zmarłych dawczyń, których powodzenie zostało już udokumentowane, natomiast wciąż potrzebny jest ustandaryzowany protokół pobierania narządu *postmortem*. Dzięki dotychczasowym próbom przeszczepów macicy istnieje duża szansa na wprowadzenie tej procedury do praktyki klinicznej leczenia niepłodności, natomiast wiele kwestii musi zostać jeszcze rozstrzygniętych. Przyszłe badania powinny obejmować metody zmniejszania ryzyka operacyjnego, zarówno dla dawczyni, jak i biorczyni przeszczepu. Z uwagi na pomyślność wielu prób przeszczepienia macicy, z pełnym przyjęciem narządu, ale bez uzyskania płodności konieczne jest poszukiwanie przyczyn tego zjawiska i metod podniesienia płodności u kobiet po przeszczepach. Należy również sprawdzić długofalowy wpływ immunosupresji przyjmowanej przez matkę po przeszczepie macicy na przyszły rozwój dziecka, a także możliwe opcje ominięcia skutków ubocznych immunosupresji w tej grupie kobiet, inne niż usunięcie przeszczepionej macicy i odstawienie leków immunosupresyjnych.

Refencje

1. Brännström M. Uterus transplantation and beyond. *J Mater Sci Mater Med.* 2017;28(5). doi:10.1007/s10856-017-5872-0
2. Steptoe PC, Edwards RG. BIRTH AFTER THE REIMPLANTATION OF A HUMAN EMBRYO. *Lancet.* 1978;312(8085):366. doi:10.1016/S0140-6736(78)92957-4
3. Dubernard J-M, Owen E, Lefrançois N, et al. First human hand transplantation Case report. *Transpl Int.* 2000;13:S521-S527. doi:10.1007/s001470000288

4. Brännström M, Dahm Kähler P, Greite R, Mölne J, Díaz-García C, Tullius SG. Uterus Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(4):569-577. doi:10.1097/TP.0000000000002035
5. Tardieu A, Dion L, Collinet P, et al. Uterus transplantation: Questions and future prospects. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(1):1-3. doi:10.1016/j.jogoh.2018.11.011
6. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*. 2015;385(9968):607-616. doi:10.1016/S0140-6736(14)61728-1
7. Brännström M, Dahm-Kähler P. Uterus transplantation and fertility preservation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;55:109-116. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.12.006
8. Pittman J, Mogensen L, Brännström M, Chan W, Morrison N. Uterus transplantation: Perspectives of Australian women with absolute uterine factor infertility regarding desirability and utility. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2020;60(2):264-270. doi:10.1111/ajo.13114
9. Williams NJ, Scott R, Wilkinson S. The ethics of uterus transplantation. *Bioethics*. 2018;32(8):478-480. doi:10.1111/bioe.12530
10. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynecol Obstet*. 2002;76(3):245-251. doi:10.1016/S0020-7292(01)00597-5
11. Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril*. 2013;99(2):470-476.e5. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.035
12. Brännström M, Wranning CA, Altchek A. Experimental uterus transplantation. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):329-345. doi:10.1093/humupd/dmp049
13. HANAFY A, DIAZ-GARCIA C, OLAUSSON M, BRÄNNSTRÖM M. Uterine transplantation: one human case followed by a decade of experimental research in animal models. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2011;51(3):199-203. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01283.x

14. El-Akouri RR. Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and post-natal development of offspring. *Hum Reprod.* 2003;18(10):2018-2023. doi:10.1093/humrep/deg396
15. El-Akouri RR. Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation. *Hum Reprod.* 2003;18(10):2024-2030. doi:10.1093/humrep/deg395
16. Mihara M, Kisu I, Hara H, et al. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum Reprod.* 2012;27(8):2332-2340. doi:10.1093/humrep/des169
17. Dahm-Kähler P, Diaz-Garcia C, Brännström M. Human uterus transplantation in focus. *Br Med Bull.* 2016;117(1):69-78. doi:10.1093/bmb/ldw002
18. Fontana L, Gentilin B, Fedele L, Gervasini C, Miozzo M. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Clin Genet.* 2017;91(2):233-246. doi:10.1111/cge.12883
19. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: A comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1-16. doi:10.1186/s13023-020-01491-9
20. Herlin M, Bjørn AMB, Rasmussen M, Trolle B, Petersen MB. Prevalence and patient characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: A nationwide registry-based study. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2384-2390. doi:10.1093/humrep/dew220
21. Kobayashi A, Behringer RR. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet.* 2003;4(12):969-980. doi:10.1038/nrg1225
22. Cunha GR, Robboy SJ, Kurita T, et al. Development of the human female reproductive tract. *Differentiation.* 2018;103:46-65. doi:10.1016/j.diff.2018.09.001
23. Herlin M, Højland AT, Petersen MB. Familial occurrence of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: A case report and review of the literature. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(9):2276-2286. doi:10.1002/ajmg.a.36652

24. Williams LS, Demir Eksi D, Shen Y, et al. Genetic analysis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertil Steril.* 2017;108(1):145-151.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.017
25. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, et al. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome: Recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod.* 2006;21(3):792-797. doi:10.1093/humrep/dei381
26. Deng S, He Y, Chen N, Zhu L. Spectrum of Type I and Type II Syndromes and Associated Malformations in Chinese Patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: A Retrospective Analysis of 274 Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(3):284-287. doi:10.1016/j.jpag.2018.07.007
27. Brett KM, Higgins JA. Hysterectomy Prevalence by Hispanic Ethnicity: Evidence From a National Survey. *Am J Public Health.* 2003;93(2):307-312. doi:10.2105/AJPH.93.2.307
28. Grimbizis GF. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161-174. doi:10.1093/humupd/7.2.161
29. Del Priore G, Stega J, Sieunarine K, Ungar L, Smith JR. Human Uterus Retrieval From a Multi-Organ Donor. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):101-104. doi:10.1097/01.AOG.0000248535.58004.2f
30. Gauthier T, Piver P, Pichon N, et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil Steril.* 2014;102(2):476-482. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.016
31. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1228-1236. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.024
32. Brucker SY, Brännström M, Taran F-A, et al. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(3):675-684. doi:10.1007/s00404-017-4626-z

33. Favre-Inhofer A, Rafii A, Carbonnel M, Revaux A, Ayoubi JM. Uterine transplantation: Review in human research. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(6):213-221. doi:10.1016/j.jogoh.2018.03.006
34. Brännström M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N. Robotic-assisted surgery in live-donor uterus transplantation. *Fertil Steril.* 2018;109(2):256-257. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.12.007
35. Wei L, Xue T, Tao K-S, et al. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months. *Fertil Steril.* 2017;108(2):346-356.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.039
36. Testa G, Koon EC, Johannesson L, et al. Living Donor Uterus Transplantation: A Single Center's Observations and Lessons Learned From Early Setbacks to Technical Success. *Am J Transplant.* 2017;17(11):2901-2910. doi:10.1111/ajt.14326
37. Mölne J, Broecker V, Ekberg J, Nilsson O, Dahm-Kähler P, Brännström M. Monitoring of Human Uterus Transplantation With Cervical Biopsies: A Provisional Scoring System for Rejection. *Am J Transplant.* 2017;17(6):1628-1636. doi:10.1111/ajt.14135
38. Hammond-Browning N. UK criteria for uterus transplantation: a review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(11):1320-1326. doi:10.1111/1471-0528.15844
39. Flyckt R, Kotlyar A, Arian S, Eghtesad B, Falcone T, Tzakis A. Deceased donor uterine transplantation. *Fertil Steril.* 2017;107(3):e13. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.12.009
40. Froněk J, Janousek L, Chmel R. Deceased donor uterus retrieval - The first Czech experience. *Rozhl Chir.* 95(8):312-316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650562>
41. Chmel R, Novackova M, Janousek L, et al. Revaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am J Transplant.* 2019;19(3):855-864. doi:10.1111/ajt.15096

42. Ejzenberg D, Andraus W, Baratelli Carelli Mendes LR, et al. Live-birth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *Lancet*. 2018;392(10165):2697-2704. doi:10.1016/S0140-6736(18)31766-5
43. Arora KS, Blake V. Uterus Transplantation. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):971-974. doi:10.1097/AOG.0000000000000707

SZTUCZNA INTELIGENCJA W ENDOSKOPII

Julia Gawron^{1,2}, Tola Kotkiewicz¹, Tomasz Furgot¹, Michalina Masternak¹,
Agnieszka Nowotarska¹, Agnieszka Sawina¹

1. Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii w Zabrze, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Sztuczna inteligencja jest stosunkowo nowym zagadnieniem szybko wkraczającym do współczesnej medycyny, które może zrewolucjonizować opiekę zdrowotną. W endoskopii jest wykorzystywana do wykrywania zmian łagodnych i złośliwych, obejmujących różną głębokość, zwłaszcza w przełyku, żołądku oraz jelitach. Znajduje zastosowanie m.in. w diagnostyce dysplazji w przełyku Barretta, wczesnej identyfikacji raka żołądka, zakażenia *Helicobacter pylori*, czy wykrywania i analizowania polipów. Upowszechnienie sztucznej inteligencji w endoskopii może przyczynić się do zminimalizowania pomyłek lekarzy i ograniczyć ryzyko błędnego lub zbyt późnego rozpoznania chorób przewodu pokarmowego. Wprowadzenie tej technologii do codziennej praktyki endoskopowej i stosowanie jej w czasie rzeczywistym niewątpliwie doprowadzi do przełomu w badaniach endoskopowych.

Słowa kluczowe: endoskopia, sztuczna inteligencja

Abstract: Artificial intelligence is a relatively new issue rapidly entering modern medicine that can revolutionize healthcare. In endoscopy it is used to identify benign and malignant lesions of various depth, especially in esophagus, stomach, and intestines. It is used, among others in Barrett's esophagus' dysplasia diagnosis, early identification of gastric cancer, *Helicobacter pylori* infection or detection and analysis of polyps. The dissemination of artificial intelligence in endoscopy can contribute to minimizing doctor's errors and reducing the risk of incorrect or late diagnosis of gastrointestinal diseases. Introducing this technology to everyday endoscopic practice and using it in real time will undoubtedly be a breakthrough in endoscopic examinations.

Keywords: endoscopy, artificial intelligence

1. Wstęp

Szeroko rozumiany postęp technologiczny XXI w. umożliwił rozwój sztucznej inteligencji (AI, ang. *artificial intelligence*) w odpowiedzi na konieczność wprowadzenia efektywniejszych systemów i wydajniejszych maszyn, co znalazło zastosowanie w wielu dziedzinach nauki. Wprowadzenie AI do medycyny mogłoby niwelować ograniczone możliwości człowieka, skutkować wyeliminowaniem błędów ludzkich, a także zwiększyć efektywność i szybkość pracy. Liczba pacjentów znacząco się zwiększa, co ma związek z trendami demograficznymi, a także wzrostem liczby zachorowań na choroby przewlekłe¹. Szukając niezawodnego asystenta lekarza, którego nie ogranicza zmęczenie, rutyna, pośpiech lub niewystarczające kompetencje, powinniśmy przyrzeć się tej nowej technologii.

2. Sztuczna inteligencja

AI bazuje na algorytmach komputerowych, które naśladują te znajdujące się w ludzkim mózgu.² Jednym z kluczowych odkryć był fakt, że kora nowa (ang. *neocortex*), która jest związana z procesami poznawczymi, nie tyle przetwarza, co przekazuje sygnały przez złożoną hierarchię modułów.³ Moduły te uczą się na podstawie przedstawianych im informacji, wykazujących pewne prawidłowości.⁴ Zjawisko to, nazwane uczeniem głębokim (DL, ang. *deep learning*), jest w stanie logicznie analizować dane, rozpoznawać schematy, wyciągać wnioski i podejmować decyzje. Jako podkategoria uczenia maszynowego (ML, ang. *machine learning*) jest od niego znacznie bardziej zaawansowane.

AI stosuje się w endoskopii jako projektowanie wspomaganie komputerowo (CADe, ang. *computer-aided detection*) oraz diagnostykę wspomaganą komputerowo (CADx, ang. *computer-aided diagnosis*). Systemy CAD przetwarzają obrazy, wyszukując typowe postaci patologicznych zmian i są wykorzystywane w wielu technikach obrazowania w medycynie – rezonansie magnetycznym (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*), ultrasonografii (USG) czy badaniu rentgenowskim (RTG)⁵, pomagając lekarzom rozpoznawać guzy. W endoskopii zastosowanie mają także sieci konwolucyjne (CNNs, ang. *convolutional neural networks*), czyli podzbiór sieci neuronowych tworzących skomplikowane warstwy. Analiza pierwszych warstw wiąże się z wyodrębnieniem cech takich jak krawędzie i rogi, a głębszych - złożonych obiektów, dzięki połączeniu obrazów wszystkich warstw.⁶

Modele AI powinny posiadać dobrze skalibrowany wzorzec klasyfikacji i podawać prawdziwą diagnozę z wysokim prawdopodobieństwem, by zapewnić lekarzom podstawę do zaakceptowania danej oceny.⁷

3. Endoskopia

AI opiera się na algorytmie opracowanym pod kątem określonej funkcji, takiej jak rozpoznanie lub scharakteryzowanie zmian chorobowych, np. polipów okrężnicy. Jest ona szkolona poprzez ekspozycję na reprezentacyjne klatki filmu określonego wzorca (np. wcześniej wspomnianego polipa). Algorytmy te analizują elementy szczególne, jak topologię powierzchni badanego obrazu, różnice w kolorach, mikrokrążenie, wgłębienia, wygląd w świetle filtrowanym – obrazowanie wąskopasmowe (NBI, ang. *narrow-band imaging*) i inne. Rezultat jest następnie ponownie walidowany przy użyciu innej bazy i/ lub w prospektywnych badaniach klinicznych *in vivo*.²

Różne rodzaje AI spełniają różne funkcje w endoskopii. CADe jest używane głównie do wykrywania polipów^{8,9} oraz krwawień^{10,11}, a CADx do rozpoznawania wczesnych stadiów raka^{12,13}, ocenę stopnia zaawansowania raka^{14,15}, charakterystyki i klasyfikacji polipów^{16,17}, różnicowania zdrowej od zapalnej śluzówki w chorobie zapalnej jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*)¹⁸ czy przewidywania chorób przewodu pokarmowego.¹⁹

Dzięki AI możliwa jest kontrola działań lekarza, zarówno retrospektywna, jak i w czasie rzeczywistym, co umożliwia ocenę jakości wykonywanego badania.

3.1. Przełyk

Częstość występowania gruczolakoraka przełyku (EAC, ang. *esophageal adenocarcinoma*) w przeciągu ostatnich kilkudziesięciu lat znacząco wzrosła, ponadto, w wielu krajach szybciej niż inne rodzaje raka, zwłaszcza wśród mężczyzn rasy kaukaskiej.²⁰ Rokowania dla pacjentów z EAC są złe, ale Ci, u których zmiany wykryte są wcześnie, mają duże szanse na przeżycie.²¹

Jako że przełyk Barretta niesie ze sobą ryzyko przekształcenia się w raka przełyku, wykrywanie tego stanu za pomocą CAD przyniosłoby znaczne korzyści w diagnostyce.

W 2016 roku zostało opublikowane badanie potwierdzające efektywność AI w diagnozowaniu wczesnych zmian nowotworowych przełyku Barretta. Autorzy zastosowali algorytm bazujący na 100 zdjęciach 44 pacjentów

wykrywający owe zmiany. Zdjęcia i próbki do badań zostały pozyskane przez endoskopistę, którego uznano za złoty standard. Obrazy zostały zwalidowane przez czterech międzynarodowych ekspertów zajmujących się przełykiem Barretta, którzy nie znali wyników badań histopatologicznych. System rozpoznał wczesne zmiany nowotworowe z czułością i swoistością na obraz na poziomie 83%, a na pacjenta – odpowiednio 86 i 87%.²²

Ta sama grupa badaczy w 2017 roku zastosowała AI do wolumetrycznej endomikroskopii laserowej (VLE, ang. *volumetric laser endomicroscopy*), polegającej na skanowaniu ściany przełyku do 3mm głębokości. Używając 60 obrazów (30 niedysplastycznych i 30 nowotworowych) wykryto wczesne zmiany nowotworowe w przełyku Barretta z czułością wynoszącą 90%, a swoistością 93%.²³

W innym badaniu japońscy naukowcy wykorzystali CNN poprzez wgranie do systemu 8428 zdjęć raka przełyku od 384 pacjentów. Następnie przygotowali 1118 zdjęć przełyku przedstawiających i nieprzedstawiających raka. Maszyna przeanalizowała je wszystkie w 27 sekund i prawidłowo rozpoznała przypadki nowotworu z czułością 98%. Wykryto wszystkie 7 małych zmian poniżej 10 mm.²⁴

Przykłady te pokazują, że AI może znacząco wpłynąć na rozpoznawanie zmian nowotworowych przełyku i tym samym zapobiec śmierciom towarzyszącym zbyt późno rozpoznanym EAC.

3.2. Żołądek

3.2.1. Rak żołądka

Rak żołądka jest piątym najczęściej diagnozowanym rakiem, a trzecim najczęściej prowadzącym do śmierci.²⁵ Wczesna postać raka żołądka (EGC, ang. *early gastric cancer*) może zostać pominięta podczas endoskopii, ponieważ może nie wykazywać żadnych charakterystycznych odchyżeń od normy. AI jest w stanie zarówno diagnozować EGC, jak i określać stopień zaawansowania raka i głębokość zmian.

Autorzy jednego z badań nad tym tematem stworzyli system bazujący na CNN, do którego wprowadzono 13584 zdjęć raka żołądka. By poddać go ocenie, polecono mu przeanalizować 2296 zdjęć żołądka od 69 pacjentów z 77 zmianami nowotworowymi, co zajęło 47 s. Prawidłowo zdiagnozowano 71 zmian, co daje czułość na poziomie 92,2%. 161 zmian nienowotworowych było zdiagnozowanych jako fałszywie dodatnie, co daje dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą 30,6%, jednak prawie połowa z nich przedstawiała

zapalenie żołądka ze zmianą w kolorze i nieregularną powierzchnią śluzówki. 70 z 71 (98,6%) zmian o średnicy co najmniej 6 mm było poprawnie zdiagnozowanych, podobnie jak wszystkie raki inwazyjne. Autorzy podsumowali, że ich system mógłby być przydatny w istotnym klinicznie diagnozowaniu dużej ilości obrazów w krótkim czasie.²⁶

Inne badanie wykazało skuteczność CADx w określaniu głębokości zmian nowotworowych żołądka na podstawie zdjęć z endoskopii. Do kalibracji wykorzystano około 800 zdjęć klasyfikując je w skali T stopnia rozwoju nowotworu, a następnie system przetestowano. Dokładność diagnostyczna wyniosła 77,2%, 49,1%, 51,0% i 55,3% odpowiednio dla stopnia T1, T2, T3 i T4.²⁷

Praca z 2019 roku, w której określano głębokość penetracji ECG bazując na grubości nacieku raka, używając endoskopii w świetle białym (WLE, ang. *white light endoscopy*), ujawniła, że czułość tego systemu wyniosła 74,5%, a swoistość 95,6%, co przewyższa swoistość nawet doświadczonych endoskopistów. Podsumowano, że zastosowanie tej technologii mogłoby zmniejszyć ilość zbędnych gastrektomii.²⁸

Przytoczone powyżej badania sugerują, że wykorzystanie AI w codziennej praktyce zwiększyłoby jakość wykonywanych endoskopii i stawianych diagnoz, pomagając lekarzom podejmować odpowiednie decyzje przy podejrzeniu raka żołądka.

3.2.2. *Helicobacter pylori*

Infekcja *Helicobacter pylori* jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka żołądka.²⁹ Przy jej podejrzeniu wykonuje się badanie endoskopowe w celu wykrycia zmian, takich jak obrzęk i zanik błony śluzowej. Jednak czułość i swoistość wykrycia tej bakterii podczas endoskopii wynosi odpowiednio 61,2% i 88,9%,³⁰ dlatego w tym przypadku AI może być wyjątkowo pomocna, zwłaszcza dla niedoświadczonych endoskopistów.

Już w 2004 roku zastosowano CAD, wgrzywając do systemu obrazy śluzówki zainfekowanej i zdrowej, w celu wykrycia zakażenia *H. pylori*. Czułość wyniosła 85,4%, a swoistość 90,9%, czyli więcej niż diagnoza w ocenie lekarza. Ponadto, AI z wysoką dokładnością (>80%) była w stanie przewidzieć obecność atrofii komórek żołądka, metaplazji jelitowej i nasilenia zapalenia żołądka związanego z *H. pylori*.³¹

Nowsze badanie porównało skonstruowany model CNN służący do diagnostyki infekcji *H. pylori* z diagnozą 23 lekarzy. Czułość, swoistość i czas

analizy dla AI wyniosły odpowiednio 81,9%, 83,4% i 194 s, a dla endoskopistów 79,0%, 83,2% i 230 ± 65 min. Zreasumowano, że CNN przewyższa zdolności lekarzy ogółem w tym zakresie i dorównuje zdolnościom doświadczonych endoskopistów.³²

Wyniki te potwierdzają skuteczność AI w wykrywaniu *H. pylori* i sugerują, że wpłynęłyby znacząco na jakość diagnozy, tym samym pozwalając na eradykację bakterii u pacjentów z podejrzeniem rozwoju raka żołądka.

3.3. Jelita

Endoskopia kapsułkowa (VCE, ang. *wireless video capsule endoscopy*) jest nieinwazyjnym, jednym z najlepszych sposobów badania przewodu pokarmowego, zwłaszcza jelita cienkiego, jednak duża ilość zebranych danych, które należy poddać analizie powoduje, że specjalistom zajmuje to wiele czasu, dlatego wykorzystanie AI byłoby niezwykle pomocne, gdyż nadzwyczaj skróciłoby okres interpretacji obrazów. Powstały badania w kierunku automatycznej diagnozy licznych zmian - angioektazji³³, celiakii³⁴, zakażeń tęgoryjcem³⁵, krwawień^{36,37} czy guzów³⁸. Zdołano uzyskać czułość i swoistość wykrywania krwawień z przewodu pokarmowego na wyjątkowo wysokim poziomie 99%¹⁰.

Nie są to jednak jedyne kierunki wykorzystania AI. Jak wcześniej wspomniano, CADe może służyć do wykrywania polipów. Jest to na tyle istotne, że na przestrzeni czasu, mogą przekształcić się one w raka jelita grubego (CRC, ang. *colorectal cancer*)³⁹, który był trzecim najczęściej diagnozowanym i drugim najbardziej śmiertelnym rakiem na świecie w 2020 roku⁴⁰. Usunięcie polipa z gruczolakorakiem może zmniejszyć ryzyko CRC o 80% i związaną z nim śmiertelność o 50%⁴¹, jednak wciąż 6-27% gruczolakoraków zostaje przeoczonych mimo wprowadzania nowoczesnych technologii.⁴² Ponadto, usunięcie polipa jest czasochłonne i wiąże się z wysokimi kosztami, dlatego AI mogłaby pomóc lekarzowi ustalić charakterystykę polipa oraz to, czy kwalifikuje się on do usunięcia. Badania sugerują możliwości wykrycia polipa przez AI na poziomie nawet do 100% (88-100%) czułości i około 95% swoistości,⁴³ zaś jeśli chodzi o jego klasyfikację histologiczną, inna praca ukazała, że oba wskaźniki mogą przewyższać 93%.⁴⁴

4. Podsumowanie

AI wykazuje dużą skuteczność w endoskopii, dlatego, w niedalekiej przyszłości, z pewnością znajdzie miejsce w codziennej praktyce. Obecnie

endoskopiści muszą nie tylko posiadać doświadczenie i związane z nim zdolności praktyczne, ale także stale poszerzać swoją wiedzę o aktualne wytyczne. Ponadto, często ten sam lekarz, który kwalifikuje do badania i je przeprowadza, musi je także przeanalizować i podjąć decyzje mające na celu wyleczenie pacjenta. Jako że AI konstruowana jest na podobieństwo ludzkiego mózgu, mogłaby przejąć większość tych zadań.

Systemy AI powinny być proste w obsłudze, intuicyjne, tanie, szybkie i nie wymagać dodatkowego szkolenia. Mogą być używane podczas endoskopii w czasie rzeczywistym, jak i w analizie i ocenie poszczególnych klatek przeszłych zabiegów, co pozwoli wyciągnąć z nich wnioski i poddać je podwójnej analizie. Zaletą będzie wstępna diagnoza przeprowadzona przez AI już podczas badania, jeszcze przed wysłaniem wycinka do badania histopatologicznego, co będzie korzystne zarówno dla lekarza jak i pacjenta oraz pozwoli wcześniej wprowadzić wymagane leczenie.

Jeśli jednak chcemy by AI była wykorzystywana powszechnie, konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań na dużej liczbie pacjentów i stworzenie uniwersalnego systemu o wysokiej czułości i swoistości diagnostycznej. Prawdopodobnie wówczas ta nowa technologia nie tylko będzie asystowała lekarzowi, ale całkowicie go zastąpi.

Referencje

1. World Health Organization. Disability and health. www.who.int, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health>
2. Arel I, Rose DC, Karnowski TP. Deep Machine Learning - A New Frontier in Artificial Intelligence Research [Research Frontier]. *IEEE Comput Intell Mag.* 2010;5(4):13-18. doi:10.1109/mci.2010.938364
3. Petzschner FH, Weber LAE, Gard T, Stephan KE. Computational Psychosomatics and Computational Psychiatry: Toward a Joint Framework for Differential Diagnosis. *Biological Psychiatry.* 2017;82(6):421-430. doi:10.1016/j.biopsych.2017.05.012
4. Lee TS, Mumford D, Romero R, Lamme VAF. The role of the primary visual cortex in higher level vision. *Vision Research.* 1998;38(15-16):2429-2454. doi:10.1016/s0042-6989(97)00464-1

5. Oakden-Rayner L. The Rebirth of CAD: How Is Modern AI Different from the CAD We Know? *Radiology: Artificial Intelligence*. 2019;1(3):e180089. doi:10.1148/ryai.2019180089
6. Ang TL, Carneiro G. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;36(1):5-6. doi:10.1111/jgh.15344
7. Carneiro G, Zorron Cheng Tao Pu L, Singh R, Burt A. Deep learning uncertainty and confidence calibration for the five-class polyp classification from colonoscopy. *Medical Image Analysis*. 2020;62:101653. doi:10.1016/j.media.2020.101653
8. Mori Y, Kudo Sei, Misawa M, et al. Real-Time Use of Artificial Intelligence in Identification of Diminutive Polyps During Colonoscopy. *Ann Intern Med*. 2018;169(6):357. doi:10.7326/m18-0249
9. Misawa M, Kudo Sei, Mori Y, et al. Artificial Intelligence-Assisted Polyp Detection for Colonoscopy: Initial Experience. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2027-2029.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.003
10. Hassan AR, Haque MA. Computer-aided gastrointestinal hemorrhage detection in wireless capsule endoscopy videos. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2015;122(3):341-353. doi:10.1016/j.cmpb.2015.09.005
11. Jia X, Meng MQH. A deep convolutional neural network for bleeding detection in Wireless Capsule Endoscopy images. 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Published online sierpień 2016. doi:10.1109/embc.2016.7590783
12. Kanesaka T, Lee TC, Uedo N, et al. Computer-aided diagnosis for identifying and delineating early gastric cancers in magnifying narrow-band imaging. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(5):1339-1344. doi:10.1016/j.gie.2017.11.029
13. Miyaki R, Yoshida S, Tanaka S, et al. A Computer System To Be Used With Laser-based Endoscopy for Quantitative Diagnosis of Early Gastric Cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(2):108-115. doi:10.1097/mcg.000000000000104

14. Yoon HJ, Kim S, Kim JH, i in. Sa1235 APPLICATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR PREDICTION OF INVASION DEPTH IN EARLY GASTRIC CANCER: PRELIMINARY STUDY. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(6):AB176. doi:10.1016/j.gie.2018.04.273
15. Lee BI, Matsuda T. Estimation of Invasion Depth: The First Key to Successful Colorectal ESD. *Clin Endosc*. 2019;52(2):100-106. doi:10.5946/ce.2019.012
16. Mori Y, Kudo S ei, Chiu P, i in. Impact of an automated system for endocytoscopic diagnosis of small colorectal lesions: an international web-based study. *Endoscopy*. 2016;48(12):1110-1118. doi:10.1055/s-0042-113609
17. Misawa M, Kudo S ei, Mori Y, i in. Characterization of Colorectal Lesions Using a Computer-Aided Diagnostic System for Narrow-Band Imaging Endocytoscopy. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1531-1532.e3. doi:10.1053/j.gastro.2016.04.004
18. Maeda Y, Kudo S ei, Mori Y, i in. Fully automated diagnostic system with artificial intelligence using endocytoscopy to identify the presence of histologic inflammation associated with ulcerative colitis (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;89(2):408-415. doi:10.1016/j.gie.2018.09.024
19. Ruffle JK, Farmer AD, Aziz Q. Artificial Intelligence-Assisted Gastroenterology— Promises and Pitfalls. *Am J Gastroenterol*. 2018;114(3):422-428. doi:10.1038/s41395-018-0268-4
20. Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977–2005. *Br J Cancer*. 2009;101(5):855-859. doi:10.1038/sj.bjc.6605246
21. Lagergren J, Lagergren P. Oesophageal cancer. *BMJ*. 2010;341(nov26 1):c6280-c6280. doi:10.1136/bmj.c6280
22. van der Sommen F, Zinger S, Curvers W, i in. Computer-aided detection of early neoplastic lesions in Barrett’s esophagus. *Endoscopy*. 2016;48(07):617-624. doi:10.1055/s-0042-105284

23. Swager AF, van der Sommen F, Klomp SR, i in. Computer-aided detection of early Barrett's neoplasia using volumetric laser endomicroscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;86(5):839-846. doi:10.1016/j.gie.2017.03.011
24. Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, i in. Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;89(1):25-32. doi:10.1016/j.gie.2018.07.037
25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
26. Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, i in. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):653-660. doi:10.1007/s10120-018-0793-2
27. Kubota K, Kuroda J, Yoshida M, Ohta K, Kitajima M. Medical image analysis: computer-aided diagnosis of gastric cancer invasion on endoscopic images. *Surg Endosc*. 2011;26(5):1485-1489. doi:10.1007/s00464-011-2036-z
28. Zhu Y, Wang QC, Xu MD, i in. Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;89(4):806-815.e1. doi:10.1016/j.gie.2018.11.011
29. Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol*. 2018;9. doi:10.3389/fmicb.2018.00005
30. Watanabe K, Nagata N, Shimbo T, i in. Accuracy of endoscopic diagnosis of Helicobacter pylori infection according to level of endoscopic experience and the effect of training. *BMC Gastroenterol*. 2013;13(1). doi:10.1186/1471-230x-13-128

31. Huang CR, Sheu BS, Chung PC, Yang HB. Computerized Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection and Associated Gastric Inflammation from Endoscopic Images by Refined Feature Selection Using a Neural Network. *Endoscopy*. 2004;36(7):601-608. doi:10.1055/s-2004-814519
32. Shichijo S, Nomura S, Aoyama K, i in. Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection Based on Endoscopic Images. *EBioMedicine*. 2017;25:106-111. doi:10.1016/j.ebiom.2017.10.014
33. Leenhardt R, Vasseur P, Li C, i in. A neural network algorithm for detection of GI angiectasia during small-bowel capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;89(1):189-194. doi:10.1016/j.gie.2018.06.036
34. Zhou T, Han G, Li BN, i in. Quantitative analysis of patients with celiac disease by video capsule endoscopy: A deep learning method. *Computers in Biology and Medicine*. 2017;85:1-6. doi:10.1016/j.compbimed.2017.03.031
35. He JY, Wu X, Jiang YG, Peng Q, Jain R. Hookworm Detection in Wireless Capsule Endoscopy Images With Deep Learning. *IEEE Trans on Image Process*. 2018;27(5):2379-2392. doi:10.1109/tip.2018.2801119
36. Pan G, Yan G, Qiu X, Cui J. Bleeding Detection in Wireless Capsule Endoscopy Based on Probabilistic Neural Network. *J Med Syst*. 2010;35(6):1477-1484. doi:10.1007/s10916-009-9424-0
37. Liu J, Yuan X. Obscure bleeding detection in endoscopy images using support vector machines. *Optim Eng*. 2008;10(2):289-299. doi:10.1007/s11081-008-9066-y
38. Baopu Li, Meng MQH. Tumor Recognition in Wireless Capsule Endoscopy Images Using Textural Features and SVM-Based Feature Selection. *IEEE Trans Inform Technol Biomed*. 2012;16(3):323-329. doi:10.1109/titb.2012.2185807
39. Huck M, Bohl J. Colonic Polyps: Diagnosis and Surveillance. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2016;29(04):296-305. doi:10.1055/s-0036-1584091

40. Estimated number of New Cancer Cases and Deaths in 2020, Worldwide, all Cancers, Both Sexes, All Ages, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2020, www.gco.iarc.fr.
41. E. Thiis-Evensen, G. S. Hoff, J. Sa. Population-Based Surveillance by Colonoscopy: Effect on the Incidence of Colorectal Cancer: Telemark Polyp Study I. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1999;34(4):414-420. doi:10.1080/003655299750026443
42. Ahn SB, Han DS, Bae JH, Byun TJ, Kim JP, Eun CS. The Miss Rate for Colorectal Adenoma Determined by Quality-Adjusted, Back-to-Back Colonoscopies. *Gut Liver*. 2012;6(1):64-70. doi:10.5009/gnl.2012.6.1.64
43. Wang P, Xiao X, Glissen Brown JR, i in. Development and validation of a deep-learning algorithm for the detection of polyps during colonoscopy. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(10):741-748. doi:10.1038/s41551-018-0301-3
44. Kominami Y, Yoshida S, Tanaka S, i in. Computer-aided diagnosis of colorectal polyp histology by using a real-time image recognition system and narrow-band imaging magnifying colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;83(3):643-649. doi:10.1016/j.gie.2015.08.004

ROLA SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W SEPSIE

Michał Bielówka, Łukasz Czogalik, Natalia Denisiewicz,
Michał Janik, Magdalena Stencel, Jakub Kufel

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Sepsa to niezwykle poważny i zagrażający życiu stan chorobowy, który nieleczony prowadzi do zgonu pacjenta. Pomimo bardzo dużego postępu medycyny w ostatnich latach zachorowalność i śmiertelność z powodu tego stanu chorobowego jest nadal bardzo wysoka. Główną przyczyną jest zbyt późna diagnoza, co skutkuje opóźnieniem w rozpoczęciu leczenia. Sztuczna Inteligencja to jedna z najbardziej rozwijających się dziedzin technicznych, która znalazła zastosowanie również w medycynie i ma potencjał, żeby zrewolucjonizować funkcjonowanie ochrony zdrowia. Modele oparte na algorytmach sztucznej inteligencji mogą pomóc lekarzom w wielu aspektach dotyczących sepsy, przede wszystkim w predykcji wystąpienia sepsy i wstrząsu septycznego oraz ocenić ryzyko śmiertelności. Tego typu modele wykorzystują techniki uczenia maszynowego, a w szczególności technikę uczenia głębokiego, na której oparta jest większość badań poruszonych w tym rozdziale. Celem poniższej pracy jest przegląd badań i przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej tego zagadnienia.

Słowa kluczowe: sepsa, wstrząs septyczny, sztuczna inteligencja, uczenie maszynowe, uczenie głębokie

Abstract: Sepsis is an extremely serious and life-threatening condition that leads to the death of the patient if not treated. Despite the rapid development of medicine in recent years, the morbidity and mortality of it are still very high. The main reason for that is late diagnosis, which leads to the treatment being significantly delayed. Artificial Intelligence (AI) is one of the most developing technology fields, which has also found application in medicine and has the potential to revolutionize the functioning of healthcare. Models based on artificial intelligence algorithms can help clinicians in many aspects of sepsis, especially in predicting the onset of sepsis and septic shock and assessing the risk of mortality. These types of models use machine learning techniques, in particular the deep learning technique on which most of the research in this chapter is based on. The aim of this work is to review the research and present the current knowledge on this issue.

Keywords: sepsis, septic shock, artificial intelligence, machine learning, deep learning

1. Wprowadzenie

Sepsa to poważny stan chorobowy, definiowany jako zagrażająca życiu dysfunkcja narządów spowodowana niewłaściwą reakcją ustroju na infekcję¹. Najczęstszą przyczyną sepsy są bakterie, podczas gdy sepsa wywołana przez wirusy jest bardzo rzadko diagnozowana. Warto jednak zaznaczyć, że wpływ różnych organizmów zakaźnych w sepsę zmieniał się z biegiem czasu^{2,3}. Bakterie gram-dodatnie są częściej identyfikowane u pacjentów z sepsą, natomiast w nielicznych przypadkach wykrywa się również bakterie gram-ujemne. W ciągu ostatniej dekady częstość występowania sepsy spowodowanej przez infekcje grzybicze znacząco wzrosła, ale nadal pozostaje mniejsza niż częstość występowania sepsy bakteryjnej⁴. Sepsa to poważny problem XXI wieku, ponieważ w około połowie przypadków żaden drobnoustroj nie jest identyfikowany (sepsa z ujemnym wynikiem posiewu)⁵. Wirusy, które mogą być przyczyną sepsy, obejmują wirusy grypy typu A i B, syncytialne wirusy oddechowe (wirusy RSV), koronawirusy, ludzkie metapneumowirusy, wirusy paragrypy typu 1, 2 i 3, adenowirusy, enterowirusy i rinowirusy⁶. Oprócz powszechnie wykrywanych wirusów, pojawiające się nowe infekcje wirusowe mogą również skutkować wystąpieniem sepsy; należą do nich koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus* - SARS-CoV), bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (ang. *Middle East respiratory syndrome* - MERS) oraz SARS-CoV-2⁶.

Sepsa i wstrząs septyczny to jedne z głównych problemów zdrowotnych, dotykających każdego roku miliony ludzi na całym świecie. W 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization* - WHO) wydała raport, w którym podaje, że w 2020 r. na całym świecie odnotowano 48,9 mln przypadków i 11 mln zgonów związanych z sepsą, co świadczy o tym, że śmiertelność wynikająca z sepsy wynosi prawie 20%⁷. Z tego powodu niezwykle istotna jest wczesna predykcja wystąpienia sepsy i jak najszybsze podjęcie leczenia⁸. Sepsę trudno jest wcześniej zidentyfikować, ponieważ jej objawy, takie jak gorączka i niskie ciśnienie krwi tętnicznej są bardzo nieswoiste i pokrywają się z objawami innych powszechnych chorób⁹. Opóźnienie leczenia sepsy może spowodować rozwinięcie wstrząsu septycznego, którego śmiertelność szpitalna przekracza 40%. Identyfikacja pacjentów z sepsą, którzy są narażeni na wysokie ryzyko wstrząsu septycznego, wczesna diagnoza, szybka antybiotykoterapia i leczenie wspomagające znacznie pomogą lekarzom w ograniczeniu tego problemu^{10,11}.

Obecne metody badań wykonywanych w celu predykcji sepsy, takie jak zmodyfikowany system wczesnego ostrzegania (ang. *modified early warning system* - MEWS) i zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. *systemic inflammatory response syndrome* - SIRS) oraz skala niewydolności narządów związanej z sepsą (ang. *sequential organ failure assessment* - SOFA), mają bardzo istotną wadę, jaką jest brak swoistości, co prowadzi do niskiej dokładności i wysokiego odsetka wyników fałszywie dodatnich¹²⁻¹⁴.

Od 2015 r. wraz z rozwojem elektronicznej dokumentacji medycznej społeczność naukowa posiada dane i nowoczesną technologię, aby móc eksperymentować z nowatorskimi metodami predykcyjnymi¹⁵⁻¹⁷, które już okazują się skuteczne w zwiększaniu wskaźnika przeżywalności i obniżaniu kosztów leczenia pacjentów z sepsą¹⁸. Najbardziej obiecującą metodą wydają się być modele, u których podstaw leży sztuczna inteligencja (ang. *artificial intelligence* – AI), która jest definiowana jako zdolność maszyn – w tym przypadku systemów komputerowych – do wykazywania ludzkich umiejętności, takich jak rozumowanie, uczenie się, wnioskowanie i rozwiązywanie problemów¹⁹. Początki rozwoju AI datuje się na początek lat 50, gdzie wprowadzono sztuczne sieci neuronowe (ang. *artificial neural network* - ANN)²⁰. Największy przełom w rozwoju AI miał miejsce w latach 90 dzięki wprowadzeniu komputerów o wystarczająco wysokiej mocy obliczeniowej²¹. W medycynie AI z roku na rok przyciąga coraz większe zainteresowanie. Dowodem na to może być ilość publikacji w bazie danych *PubMed*. W 1990 roku opublikowanych zostało 828 artykułów, w 2000 roku było ich 9,103, a w 2021 zostało opublikowanych aż 48,228 publikacji. AI można stosować do różnych rodzajów danych dotyczących opieki zdrowotnej; ustrukturyzowanych (parametry życiowe pacjentów, wyniki badań laboratoryjnych) i nieustrukturyzowanych (notatki lekarzy, zdjęcia RTG). Popularne techniki AI w medycynie obejmują metody uczenia maszynowego (ang. *machine learning* – ML) dla ustrukturyzowanych danych, takie jak maszyna wektorów nośnych (ang. *support vector machines* - SVM) i sieci neuronowe oraz nowoczesne uczenie głębokie (ang. *deep learning* - DL), a także przetwarzanie języka naturalnego (ang. *natural language processing* - NLP) w przypadku danych nieustrukturyzowanych²².

Obecnie przeprowadza się wiele badań, w których testuje się zastosowanie AI w opracowywaniu modeli służących do predykcji sepsy i wstrząsu septycznego²³⁻²⁶. Algorytmy oparte na AI używane do opracowywania tego typu modeli predykcyjnych najczęściej używają technik ML. Jest to spowodowane tym, że ML stara się przezwyciężyć ograniczenia tradycyjnych technik statystycznych w analizie danych. W porównaniu z konwencjonalnymi

klinicznymi metodami statystycznymi, które opierają się na zbiorze ściśle zaprogramowanych reguł, ML jest rodzajem algorytmu, w którym model uczy się na przykładach w taki sposób, że zadanie może być poprawnie wykonane nawet po napotkaniu nowych danych. Może to być szczególnie pomocne przy próbie uogólnienia algorytmu w celu zastosowania go w różniących się od siebie populacjach²³⁻²⁶. Wydajność modeli zaprezentowanych w poniższym rozdziale jest mierzona poprzez wykorzystanie pola powierzchni pod krzywą ROC (ang. *area under the receiver operating characteristic curve* - AUC-ROC). Krzywa ROC to graficzna technika opisu i porównywania dokładności testów diagnostycznych, jest uzyskiwana poprzez przedstawienie czułości testu na osi y względem swoistości na osi x. Obszar pod krzywą ROC stanowi miarę ogólnej wydajności testu diagnostycznego²⁷. Wartość AUC-ROC wyrażana jest w ułamku. Im wynik bardziej zbliżony do cyfry 1, tym model jest bardziej wydajny.

Celem tego rozdziału jest przegląd literatury dotyczącej zastosowania AI w predykcji sepsy i wstrząsu septycznego oraz ocenie śmiertelności u pacjentów hospitalizowanych z powodu sepsy.

2. Sztuczna inteligencja w predykcji wystąpienia sepsy

Wczesna identyfikacja pacjentów z sepsą jest bardzo istotna, ponieważ każda godzina opóźnienia w leczeniu zwiększa śmiertelność. Podstawowe systemy komputerowe, które umożliwiają predykcję wystąpienia sepsy u pacjentów opierają się na zbieraniu danych określających parametry życiowe, jak na przykład: tętno, częstość oddechów i ciśnienie krwi (skurczowe, rozkurczowe i średnie), a następnie są klasyfikowane przez SVMs^{28,29}. Tego typu modele wykazują predykcję sepsy ze średnią dokładnością wynoszącą 83.0% oraz AUC-ROC wynoszącą 0.781. Regresja logistyczna (ang. *logistic regression*) to statystyczna metoda analizy zbiorów danych, a także algorytm ML opracowany do uczenia się problemów związanych z klasyfikacją³⁰⁻³². Regresja logistyczna została wykorzystana do pomiaru sześciu zmiennych związanych z sepsą i służy jako „podstawa” modelu predykcyjnego, który uzyskał wynik AUC-ROC wynoszący 0.857, aby pomóc w identyfikacji pacjentów zagrożonych sepsą^{30,33}. Dużą zaletą tego narzędzia jest możliwość zbierania danych od wszystkich hospitalizowanych pacjentów i przekazywanie danych bezpośrednio do systemu bez żadnej manualnej interwencji³⁰. Oba wspomniane modele mają kilka wad, a główną z nich obejmuje kwestie zdolności do uogólnienia i wariacji wyników w przypadku zastosowania w populacjach innych niż

populacje użyte do nauki danych systemów. Następną wadą jest fakt, że ich opracowanie i walidacja często trwa latami ³⁴⁻³⁸.

2.1. ML w predykcji wystąpienia sepsy

Innym modelem, tym razem wykorzystującym algorytmy ML połączone z wzmacnianiem gradientowym drzew decyzyjnych (ang. *gradient boosting decision tree* - GBDT) jest model InSight. Nowatorski model wykorzystuje 9 parametrów: skurczowe ciśnienie krwi tętniczej, ciśnienie tętna, tętno, temperatura, częstość oddechów, liczba białych krwinek, pH krwi tętniczej, saturacja krwi tętniczej i wiek pacjenta ³⁹. Badanie wydajności modelu InSight wykonano na 684 443 pacjentach hospitalizowanych w różnych szpitalach w Stanach Zjednoczonych. Qingqing Mao et al. badali zarówno wydajność modelu w predykcji i diagnozie sepsy, jak również jego wydajność w predykcji wystąpienia wstrząsu septycznego. Wyniki okazały się obiecujące, ponieważ w predykcji sepsy 4 godziny przed wystąpieniem objawów InSight uzyskał wynik AUC-ROC wynoszący 0.85, wstrząsu septycznego 0.96, a w diagnozie sepsy AUC-ROC wynosił 0.92 ⁴⁰.

W 2020 roku przeprowadzono badanie, którego celem było opracowanie modelu, który umożliwiłby predykcję wystąpienia sepsy 4, 8 i 12 godzin przed pojawieniem się objawów. Alireza Rafiei et al. nazwali swój model *Smart Sepsis Predictor* (SSP). SSP to urządzenie oparte na algorytmie konwulcyjnych sieci neuronowych (*convolutional neural network* - CNN), który obejmuje metodę *long short-term memory* (LSTM). Badanie zostało przeprowadzone na pacjentach przyjętych na oddział intensywnej terapii. Do nauki modelu zostały wykorzystane dane pochodzące ze zbioru danych *PhysioNet/CinC Challenge 2019*, który zawiera dane 40 366 pacjentów przyjętych na oddział intensywnej terapii w 2019 r. SSP może pracować w dwóch trybach: w trybie pierwszym SPP wykorzystuje dane demograficzne i parametry życiowe, a w trybie drugim, oprócz wykorzystywania danych demograficznych i parametrów życiowych, bierze również pod uwagę wyniki testów laboratoryjnych. W badaniu porównano wydajność SPP z używanymi obecnie metodami predykcyjnymi sepsy (MESW, SIRS, SOFA) na 4, 8 i 12 godzin przed wystąpieniem objawów. Wyniki wykazały, że SPP zarówno pracując w trybie pierwszym, jak i w trybie drugim uzyskał wyższy wynik AUC-ROC niż tradycyjne metody. Dla 4 godzin SPP uzyskał wynik AUC-ROC 0,89 (tryb 1), 0,92 (tryb 2), dla 8 godzin 0,88 i 0,87 oraz dla 12 godzin 0,86 i 0,84 ⁴¹

2.2. DL w predykcji wystąpienia sepsy

Jedną z najczęściej stosowanych technik ML używanych w konstrukcji modeli służących do predykcji sepsy jest technika DL, której cechą charakterystyczną jest wykorzystywanie struktury, składającej się z wielu warstw do uczenia się reprezentacji danych. Pierwsza warstwa jest nazywana warstwą wejściową, ostatnia warstwą wyjściową, a wszystkie pomiędzy są nazywane warstwami ukrytymi. Warstwy służą do przetwarzania przechodzących przez nie surowych danych. Tego typu uczenie warstwowe i następnie automatyczne wyodrębnienie istotnych cech potrzebnych do danego zadania, takich jak klasyfikacja obrazów (np. RTG) i identyfikacja biomarkerów, jest jedną z głównych zalet DL^{42,43} Jednym z modeli wykorzystujących technologię DL jest COMPOSER (*Conformal Multidimension Prediction of Sepsis Risk*), który został zaprojektowany w celu predykcji wystąpienia sepsy na 4–48 godzin przed wystąpieniem objawów. COMPOSER posiada lepszą zdolność uogólniania i niski odsetek wystąpienia wyników fałszywie dodatnich dzięki schematowi, który statystycznie określa zgodność z predefiniowanym zbiorem reprezentacji, jako środek do ustalenia „warunków użycia” algorytmu w nieprzewidywalnych scenariuszach obejmujących nowego pacjenta w nowych populacjach przy braku wystarczającej ilości danych. Supreeth P Shashikumar et al. wykorzystali swój model na 6 grupach kohortowych (515,720 pacjentów) i wyniki wydają się być bardzo obiecujące. COMPOSER uzyskał AUC-ROC wynoszący 0.953. Model utrzymał wysoką wydajność jednocześnie utrzymując niski poziom wyników fałszywie dodatnich, który był na poziomie 0.031 (wynik wskazuje liczbę wyników fałszywie dodatnich na godzinę pacjenta)⁴⁴.

Wielki postęp algorytmów opartych na DL doprowadził do tego, że coraz więcej badań dotyczących sepsy z nich korzysta. Armando D Bedoya et al. opracowali model oparty na DL, wykorzystujący wielowyjściowy proces gaussowski razem z rekurencyjną siecią neuronową (*multi-output Gaussian process and recurrent neural network* - MGP - RNN). Do nauki modelu zostały wykorzystane dane demograficzne, choroby współistniejące, parametry życiowe, leki i wyniki testów. Model polega na tym, że co godzinę cechy „statyczne” (dane demograficzne, choroby współistniejące) są powielane i przesyłane do RNN, a cechy „dynamiczne” (wyniki testów, parametry życiowe) są pobierane z MGP i również przesyłane do RNN. Co każdą godzinę obliczane jest prawdopodobieństwo wystąpienia sepsy nie mniej niż 4 godziny przed pojawieniem się objawów. W celu oceny jego wydajności, porównano go z innymi metodami wczesnej predykcji sepsy, w tym trzema innymi algorytmami

uczenia maszynowego: lasem losowym (ang. *random forest*), regresją Coxa (ang. *Cox regression*) i regresją logistyczną oraz trzema tradycyjnymi, punktowymi narzędziami przesiewowymi (SIRS, SOFA i MEWS). Model oparty na MGP-RNN wypadł najlepiej, a mediana predykcji sepsy wynosiła 5 godzin⁴⁵.

Większość algorytmów opartych na AI stosowanych w medycynie używa „uporządkowanych” danych medycznych, np. wyników testów laboratoryjnych, parametrów życiowych lub danych demograficznych. Kim Huat Goh et al. opracowali algorytm oparty na AI o nazwie SERA, który do swojej pracy używa również danych medycznych „nieuporządkowanych” jak np. notatki lekarzy lub zdjęcia rentgenowskie. Dzięki temu algorytm SERA wykazał się lepszą wydajnością niż tradycyjne metody używane do predykcji wystąpienia sepsy. Algorytm wykazał się wysoką wydajnością w predykcji sepsy 12 godzin przed wystąpieniem objawów, uzyskując wartość AUC-ROC wynoszącą 0.94, natomiast zarówno czułość, jak i swoistość wynosiły 87%. Algorytm SERA porównano z tradycyjnymi metodami predykcyjnymi sepsy i wykazano, że używanie algorytmu SERA zwiększyłoby prawdopodobieństwo predykcji sepsy o 32% oraz zmniejszyło liczbę wyników fałszywie dodatnich o 17%. Kim Huat Goh et al. doszli do wniosku, że najbardziej prawdopodobną przyczyną takich obiecujących rezultatów jest to, że SERA używa do swojej pracy zarówno „uporządkowanych” danych medycznych, jak i „nieuporządkowanych”⁴⁶. Powyższy wniosek może zostać wykorzystany jako teza do następnych badań i testów nad modelami predykcyjnymi opartymi na AI w sepsie.

3. Sztuczna inteligencja w predykcji wstrząsu septycznego

Rozwój systemów, które opierały się na postępach w ML to innowacja, która swoje zastosowanie znalazła również w medycynie, m.in. w predykcji rozwoju wstrząsu septycznego⁴⁷. Wiele badań skupiało się na opracowaniu systemów komputerowych opartych na AI w celu poprawy rokowania pacjentów hospitalizowanych z powodu sepsy. W jednym z badań z 2021 roku porównano osiem różnych algorytmów ML w celu opracowania modelu, który umożliwiłby predykcję wystąpienia wstrząsu septycznego nawet 6 godzin przed wystąpieniem objawów u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii. Porównano metody losowego lasu decyzyjnego, C5.0, drzew decyzyjnych, wzmocnionej regresji logistycznej, SVM, regresji logistycznej, uregulowanej logistyki i uogólnionego modelu liniowego Bayesa (ang. *Bayesian generalized linear model*)⁴⁸. Najlepiej sprawdziła się metoda

losowego lasu decyzyjnego, która uzyskała AUC-ROC o wartości 0.9483, a jej czułość i swoistość wynosiły odpowiednio 83.9% i 88.1%.

Inne badanie skupiło się na rozszerzeniu wcześniej opracowanych metod, wykorzystując algorytm wzmacniania gradientu (*XG-Boost*). Liu R et al. opracowali model, który miał za zadanie obliczać w czasie rzeczywistym ryzyko wystąpienia wstrząsu septycznego u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii, łącząc dane pacjentów jak np. parametry życiowe oraz kryteria typu wiek i płeć z elektronicznej dokumentacji medycznej z cechami uzyskanymi dzięki metodzie NLP w badaniach klinicznych. Porównano dwie różne metody generowania cech NLP, przy czym najlepsza uzyskała AUC-ROC o wartości 0,92, czułość i swoistość o wartościach odpowiednio 84% i 82%, wartość predykcyjną dodatnią 49% i medianę czasu predykcji wystąpienia wstrząsu septycznego wynoszącą 7 godzin⁴⁹. 7 godzin to wystarczająca ilość czasu, aby umożliwić odpowiednią interwencję przed wystąpieniem wstrząsu septycznego i znacznie zmniejszyć śmiertelność.

Przeprowadzono również badanie na pacjentach hospitalizowanych na szpitalnym oddziale ratunkowym, którego celem było przeprowadzenie walidacji „eksperta” ds. sztucznej inteligencji w zakresie predykcji opóźnionego wstrząsu septycznego (*Artificial Intelligence Sepsis Expert*). Badanie odbywało się na grupie pacjentów z jednego szpitala, a następnie zastosowano metodę *transfer learning* w celu poprawy wiarygodności i wydajności „eksperta” przy użyciu go w populacji z innego szpitala. W celu predykcji opóźnionego wstrząsu septycznego, algorytm został przeszkolony z 40 zmiennymi wejściowymi. W następnej kolejności dokonano walidacji algorytmu w drugim szpitalu, wykorzystując *transfer learning*, aby zademonstrować uogólnianie algorytmu. Algorytm uzyskał wartość AUC-ROC wynoszącą ponad 0,8 umożliwiając predykcję wystąpienia opóźnionego wstrząsu septycznego 8 i 12 godzin przed pojawieniem się objawów⁵⁰. Metoda *transfer learning* znacznie poprawiła wydajność i pozwoliła na uogólnienie w drugim miejscu badania.

4. Sztuczna inteligencja w ocenie ryzyka śmiertelności u pacjentów z sepsą

Pomimo wielkiego postępu w medycynie śmiertelność z powodu sepsy jest nadal bardzo wysoka⁵¹. Opracowanie algorytmów opartych na AI, będących w stanie ocenić ryzyko śmiertelności pacjentów hospitalizowanych z powodu sepsy może poprawić trafność podejmowania decyzji i znacznie obniżyć śmiertelność z powodu tego stanu chorobowego. W jednym

z przeprowadzonych badań zastosowano metodę DL, a dokładniej model oparty na głębokich sieciach neuronowych (ang. *deep neural network* - DNN). Celem była predykcja ryzyka śmiertelności u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii w ciągu 96 godzin od przyjęcia. Bernhard Wernly et al. zaprojektowali model przy użyciu jednego z typów DNN - LSTM, którego charakterystyczną cechą jest możliwość uczenia się zależności czasowych między zmiennymi. Wszystkie zmienne wejściowe były wynikami badania gazometrii krwi tętniczej, które odbyło się w ciągu pierwszych 48 godzin od przyjęcia. Opracowany model uzyskał zadowalający wynik AUC-ROC wynoszący 0.88. Wnioski wyciągnięte przez model oparty na LSTM mogą pomóc lekarzom w wdrożeniu nowej terapii, przy założeniu, że ryzyko śmiertelności u danego pacjenta z powodu sepsy jest wysokie⁵². W innym badaniu przeprowadzonym również na oddziale intensywnej terapii testowano algorytm ML z wykorzystaniem metody *XGboost* do predykcji 30-dniowej śmiertelności pacjentów z sepsą i następnie porównano go do dotychczas stosowanych metod predykcyjnych ryzyka śmiertelności. Porównano tradycyjny system SAPS-II, model oparty na metodzie regresji logistycznej oraz model korzystający z metody *XGboost*. Brany pod uwagę był wynik AUC-ROC, który wynosił odpowiednio 0.819, 0.797 i 0.857⁵³. Badanie potwierdziło, że metoda *XGboost* ma wysoki potencjał w ocenie ryzyka śmiertelności. Modele oparte na SVM oraz ANN również wydają się obiecujące w predykcji ryzyka śmiertelności u pacjentów z sepsą. W badaniu przeprowadzonym na 2510 pacjentach w wieku od 46 do 74 (średnia wynosiła 62) oba modele oparte na SVM i ANN uzyskały wynik AUC-ROC wynoszący 0.69⁵⁴.

W badaniu wykorzystującym dane z *Medical Information Mart for Intensive Care III* starano się opracować modele oparte na ML, których celem byłaby predykcja rozwoju sepsy i ocena ryzyka śmiertelności u pacjentów. Ke Li et al. opracowali i przetestowali 5 modeli opartych na ML wykorzystujących odpowiednio GBDT, regresję logistyczną, algorytm k-najbliższych sąsiadów (ang. *k-nearest neighbor* (KNN), losowy las i SVM. W badaniu uczestniczyło 3937 pacjentów. Wartością braną pod uwagę przy porównywaniu modeli była wartość AUC-ROC. Najlepiej sprawdził się model wykorzystujący GBDT uzyskując wartość AUC-ROC wynoszącą 0.992 i dokładność wynoszącą 95.4%. Modele losowego lasu, SVM i KNN wykazały się lepszą wydajnością (AUC-ROC odpowiednio 0,980, 0,898 i 0,877) niż regresja logistyczna (0,876)⁵⁵. Modele oparte na ML wykorzystujące GBDT opracowane przez Ke Li et al. charakteryzują się wysoką wydajnością i dokładnością nie tylko w predykcji rozwoju sepsy, ale również wykazują duży potencjał w ocenie

ryzyka śmiertelności u pacjentów z sepsą. Dalsze badania powinny skupić się na dalszej nauce powyższego systemu w celu uogólnienia algorytmu, aby mógł zostać użyty w każdej populacji.

Bardzo istotnym problemem u pacjentów dotkniętych sepsą są zaburzenia krzepnięcia krwi ⁵⁶. Zaburzenia krzepnięcia spowodowane sepsą charakteryzują się bardzo złymi rokowaniami ⁵⁷. Postęp w technologii ML może zostać wykorzystany do tworzenia modeli, które mogłyby zostać zastosowane do predykcji wystąpienia zaburzeń krzepnięcia krwi u pacjentów z sepsą ⁵⁸. W Japonii zostało przeprowadzone retrospektywne badanie dotyczące septycznego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W badaniu zostały wykorzystane algorytmy ML obejmujące wielokrotną regresję liniową (ang. *multiple linear regression* - MLR), losowy las, SVM oraz sieć neuronową w celu oszacowania ryzyka wystąpienia zaburzeń krzepnięcia, a następnie porównano ich dokładność z tradycyjnymi metodami ⁵⁹. Najwyższy wskaźnik dokładności uzyskał model opracowany na podstawie losowego lasu i wynosił 67.0%. Rozwijanie i udoskonalanie modeli predykcyjnych oceniających ryzyko wystąpienia zaburzeń krzepnięcia u pacjentów hospitalizowanych z powodu sepsy może ułatwić podejmowanie odpowiednich decyzji przez lekarzy, co następnie przełoży się na znaczące zmniejszenie śmiertelności z powodu tego stanu chorobowego i zmniejszenie kosztów leczenia.

5. Trudności wynikające ze stosowania sztucznej inteligencji w sepsie

Rozwój technologii w medycynie może doprowadzić do sytuacji, gdzie algorytmy oparte na AI będą przewyższały umiejętności lekarzy w radzeniu sobie z różnymi chorobami lub stanami chorobowymi, jak np. sepsa. Warto jednak zaznaczyć, że istnieje wiele wad wynikających z wprowadzenia wspomnianych systemów komputerowych do praktyki klinicznej. Głównym powodem jest fakt, że opieka zdrowotna jest bardzo złożoną i nieustannie zmieniającą się dziedziną, w której bezpieczeństwo odgrywa bardzo istotną rolę ⁶⁰. Zastąpienie lekarzy sztuczną inteligencją spowodowałoby, że nawet najmniejsza awaria techniczna systemu mogłaby zaszkodzić pacjentom. Należy zwrócić również uwagę na to, że lekarze nie mogą zmienić sposobu, w jaki system podejmuje decyzje podczas jego pracy oraz nie mogą być pewni, w jaki sposób oprogramowanie wyciąga określone wnioski ⁶¹.

Kolejną trudnością z jaką może spotkać się stosowanie sztucznej inteligencji jest moment, gdy maszyna interpretując dane wnioskuje na podstawie

wszystkich danych, a nie na podstawie najbardziej istotnych, jak zrobiłby to lekarz. Przykładem mogą być nieprawidłowe wyniki badań, wynikające z błędów w ich przeprowadzeniu. Lekarz może zlecić ich powtórzenie i je pominąć we wstępnej diagnozie, podczas gdy maszyna nie jest w stanie tego zrobić⁶². Ponadto istnieją problemy dotyczące samego modelu opartego na AI. Większość badań opracowuje i testuje swoje modele na jednej grupie kohortowej i większość z nich nie testowało poziomu uogólnienia danych modeli w innych populacjach⁶³.

Jeden z największych problemów jednak dotyczy kwestii finansowych i poziomu zaawansowania aktualnych systemów operujących w szpitalach. Większość systemów nie jest przystosowana do współpracowania z modelami opartymi na AI⁶⁴. Szpitale nie mają obecnie odpowiednich warunków do wdrożenia sztucznej inteligencji w praktyce klinicznej, co spowodowane jest potrzebą zatrudnienia wielu ekspertów w zakresie sztucznej inteligencji.

Omawiając wyzwania jakie stoją przed wprowadzeniem AI do praktyki klinicznej nie można zapomnieć o aspektach prawnych i etycznych. Z prawnego punktu widzenia nie jest jasne, kto będzie odpowiedzialny za niepoprawną diagnozę lub inne błędy związane ze stosowaniem technologii AI w tej dziedzinie. System prawny będzie musiał jasno określić, co jest potrzebne lekarzom i szpitalom, aby wprowadzenie technologii AI było korzyścią, a nie problemem. Biorąc pod uwagę złożoność technologii AI, ustalenie, gdzie wystąpił błąd i kto jest za niego odpowiedzialny, może być trudne lub nawet niemożliwe do ustalenia⁶⁵. Istnieją trzy potencjalne podejścia do odpowiedzialności w przypadku wystąpienia poważnego błędu w odniesieniu do systemu AI i poniesienia szkody przez pacjenta; ponoszenie wyłącznej odpowiedzialności przez lekarza i szpital, wyłączna odpowiedzialność firmy zajmującej się algorytmami i oprogramowaniem lub wspólne podejście do odpowiedzialności. Pierwsze podejście skupiałoby się na tym, czy lekarz postępował zgodnie z praktyką powszechnie akceptowaną przez grono specjalistów; drugie na tym, czy algorytm działał w dopuszczalnych granicach; a trzecie uniknęłoby przypisywania winy konkretnej osobie lub podmiotowi – każdy ponosiłby pewną odpowiedzialność⁶⁶.

Możliwość tworzenia myślących maszyn rodzi szereg problemów etycznych. Obecnie brakuje nam odpowiednich zasad i kodeksów etycznych, które pomogłyby w radzeniu sobie z takimi problemami występującymi w prowadzonych badaniach. Pytania te dotyczą zarówno zapewnienia, że takie maszyny nie szkodzą ludziom, jak i moralnemu statusowi samych maszyn. Proces tworzenia maszyn opartych na AI bardziej inteligentnych niż człowiek musi

gwarantować, że wykorzystują swoją zaawansowaną inteligencję w dobrym, a nie złym celu. Kluczowe jest, aby przyszłościowe systemy działające w ramach etyki i norm społecznych zbudowały zaufanie między systemami AI, a użytkownikami poprzez zapewnienie ochrony danych prywatnych i eliminację wszelkich potencjalnych stronniczości w procesie podejmowania decyzji, a także zapewnienie współpracy systemu z istniejącymi zasadami prawnymi⁶⁷⁻⁶⁹.

6. Podsumowanie

Sepsa nadal pozostaje jednym z największych wyzwań w medycynie, który dotyka miliony pacjentów każdego roku. Zbyt późna diagnoza oraz opóźnienie w leczeniu skutkuje bardzo dużym współczynnikiem śmiertelności. Postęp w technologii AI może pomóc w rozwiązaniu tego problemu. Konstruowanie modeli predykcyjnych opartych na AI, stosowanych do predykcji wystąpienia sepsy, wstrząsu septycznego oraz oceniających ryzyko śmiertelności z powodu sepsy może znacząco poprawić rokowania pacjentów.

Należy jednak pamiętać, że wciąż istnieje duża luka między możliwością tworzenia nowatorskich algorytmów AI, a ich realną implementacją w praktyce klinicznej. Obecnie AI nie może zastąpić roli lekarzy w sepsie. Algorytmy oparte na AI powinny pełnić rolę narzędzi pomocniczych w pracy specjalistów, a nie być uważane za narzędzie, które jest w stanie zastąpić lekarzy. Pierwszym krokiem, który zwiększyłby prawdopodobieństwo wykorzystania AI na większą skalę w sepsie jest przeznaczenie większej ilości środków finansowych na dalsze projekty związane z modelami predykcyjnymi opartymi na AI, w celu zwiększenia ich wydajności, dokładności oraz swoistości, a także próby uogólnienia danych algorytmów, co pozwoliłoby na ich wykorzystanie w każdej populacji. Następnie należałoby wprowadzić uaktualnienie systemów operujących w szpitalach, aby mogły być kompatybilne z nowoczesnymi modelami opartymi na AI. Jednocześnie, bardzo istotne byłoby również wprowadzenie nowych aktów prawnych i zapisów w kodeksie etyki odnośnie stosowania maszyn opartych na AI w praktyce klinicznej.

Referencje

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French

- CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101605.
2. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EM. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Apr;30(4):325-31. doi: 10.1086/596608. PMID: 19220162; PMCID: PMC5753794.
 3. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Dec;59(4):401-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.07.001. Epub 2007 Sep 20. PMID: 17888612.
 4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1546-54. doi: 10.1056/NEJMoa022139. PMID: 12700374.
 5. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest.* 2016 Dec;150(6):1251-1259. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1460. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27615024.
 6. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2020 Jul 21;29(157):200038. doi: 10.1183/16000617.0038-2020. PMID: 32699026.
 7. World Health Organization. "Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future

- directions." (2020).
8. Heming N, Azabou E, Cazaumayou X, Moine P, Annane D. Sepsis in the critically ill patient: current and emerging management strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 May;19(5):635-647. doi: 10.1080/14787210.2021.1846522. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33140679.
 9. Hunt A. Sepsis: an overview of the signs, symptoms, diagnosis, treatment and pathophysiology. *Emerg Nurse.* 2019 Sep 2;27(5):32-41. doi: 10.7748/en.2019.e1926. PMID: 31475503.
 10. Misra D, Avula V, Wolk DM, Farag HA, Li J, Mehta YB, Sandhu R, Karunakaran B, Kethireddy S, Zand R, Abedi V. Early Detection of Septic Shock Onset Using Interpretable Machine Learners. *J Clin Med.* 2021 Jan 15;10(2):301. doi: 10.3390/jcm10020301. PMID: 33467539; PMCID: PMC7830968.
 11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1368-77. doi: 10.1056/NEJMoa010307. PMID: 11794169.
 12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):801-810. 10.1001/jama.2016.0287 10.1097/SHK.0000000000001670. PMID: 32991797; PMCID: PMC8352046.
 13. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):762-774. 10.1001/jama.2016.0288
 14. Barton C, Chettipally U, Zhou Y, Jiang Z, Lynn-Palevsky A, Le S, Calvert J, Das R. Evaluation of a machine learning algorithm for up to 48-hour advance prediction of sepsis using six vital signs. *Comput Biol Med.* 2019 Jun;109:79-84. doi: 10.1016/j.compbiomed.2019.04.027. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31035074; PMCID: PMC6556419.

15. Henry KE, Hager DN, Pronovost PJ, Saria S. A targeted real-time early warning score (TREWScore) for septic shock. *Science translational medicine*. 2015;7(299):299ra122–299ra122. 10.1126/scitranslmed.aab3719
16. Calvert JS, Price DA, Chettipally UK, Barton CW, Feldman MD, Hoffman JL, et al. A computational approach to early sepsis detection. *Computers in biology and medicine*. 2016;74:69–73. 10.1016/j.compbiomed.2016.05.003
17. Desautels T, Calvert J, Hoffman J, Jay M, Kerem Y, Shieh L, et al. Prediction of sepsis in the intensive care unit with minimal electronic health record data: a machine learning approach. *JMIR medical informatics*. 2016;4(3). 10.2196/medinform.5909
18. Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD, Mataraso SJ, Das R. Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial. *BMJ open respiratory research*. 2017;4(1):e000234. 10.1136/bmjresp-2017-000234
19. Chen M, Decary M. Artificial intelligence in healthcare: An essential guide for health leaders. *Healthc Manage Forum*. 2020 Jan;33(1):10-18. doi: 10.1177/0840470419873123. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31550922.
20. Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological review*. 1958;65(6):386.
21. Muthukrishnan N, Maleki F, Ovens K, Reinhold C, Forghani B, Forghani R. Brief History of Artificial Intelligence. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020 Nov;30(4):393-399. doi: 10.1016/j.nic.2020.07.004. Epub 2020 Sep 18. PMID: 33038991.
22. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, Wang Y, Dong Q, Shen H, Wang Y. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017 Jun 21;2(4):230-243. doi: 10.1136/svn-2017-000101. PMID: 29507784; PMCID: PMC5829945.

23. J.S. Calvert, D.A. Price, U.K. Chettipally, C.W. Barton, M.D. Feldman, J.L. Hoffman, M. Jay, R. Das A computational approach to early sepsis detection *Comput. Biol. Med.*, 74 (2016), pp. 69-73,
24. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 2015 Nov 17;132(20):1920-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593. PMID: 26572668; PMCID: PMC5831252.
25. Bunn C, Kulshrestha S, Boyda J, Balasubramanian N, Birch S, Karabayir I, Baker M, Luchette F, Modave F, Akbilgic O. Application of machine learning to the prediction of postoperative sepsis after appendectomy. *Surgery*. 2021 Mar;169(3):671-677. doi: 10.1016/j.surg.2020.07.045. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32951903; PMCID: PMC7927311.
26. Currie G, Hawk KE, Rohren E, Vial A, Klein R. Machine Learning and Deep Learning in Medical Imaging: Intelligent Imaging. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019 Dec;50(4):477-487. doi: 10.1016/j.jmir.2019.09.005. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31601480.
27. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr*. 2007 May;96(5):644-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.00178.x. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17376185.
28. Mohammed A, Van Wyk F, Chinthala LK, Khojandi A, Davis RL, Cooper-smith CM, Kamaleswaran R. Temporal Differential Expression of Physiomarkers Predicts Sepsis in Critically Ill Adults. *Shock*. 2021 Jul 1;56(1):58-64. doi: 10.1097/SHK.0000000000001670. PMID: 32991797; PMCID: PMC8352046.
29. Ibrahim ZM, Wu H, Hamoud A, Stappen L, Dobson RJB, Agarossi A. On classifying sepsis heterogeneity in the ICU: insight using machine learning. *J Am Med Inform Assoc*. 2020 Mar 1;27(3):437-443. doi: 10.1093/jamia/ocz211. PMID: 31951005; PMCID: PMC7025363.
30. Cooper PB, Hughes BJ, Verghese GM, Just JS, Markham AJ. Implementation of an Automated Sepsis Screening Tool in a Community Hospital Setting. *J Nurs Care Qual*. 2021 Apr-Jun 01;36(2):132-136. doi: 10.1097/NCQ.0000000000000501. PMID: 32657998.
31. Bisong E. Logistic Regression. In: *Building Machine Learning and Deep Learning Models on Google Cloud Platform*. Berkeley, CA: Apress, 2019.

32. Dong J, Wang L, Xiong R, Liu X, Guo Z, Sun W, Chen R. [A 180-day mortality predictive score based on frailty syndrome in elderly patients with sepsis: a Logistic regression analysis model]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021 Mar;33(3):257-262. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20201027-00688. PMID: 33834964.
33. Benitz WE, Achten NB. Technical assessment of the neonatal early-onset sepsis risk calculator. *Lancet Infect Dis*. 2021 May;21(5):e134-e140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30490-4. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33129425.
34. Zhang Z, Pan Q, Ge H, Xing L, Hong Y, Chen P. Deep learning-based clustering robustly identified two classes of sepsis with both prognostic and predictive values. *EBioMedicine*. 2020 Dec ;62:103081. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103081. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33181462; PMCID: PMC7658497.
35. Scherer JS, Pereira JS, Debastiani MS, Bica CG. Beyond technology: Can artificial intelligence support clinical decisions in the prediction of sepsis? *Rev Bras Enferm*. 2022 May 9;75(5):e20210586. English, Portuguese. doi: 10.1590/0034-7167-2021-0586. PMID: 35584427.
36. Shetty M, Alex SM, Moni M, Edathadathil F, Prasanna P, Menon V, Menon VP, Athri P, Srinivasa G. A Machine Learning Understanding of Sepsis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2021 Nov;2021:2175-2179. doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9629558. PMID: 34891719.
37. Beam AL, Kohane IS. Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA*. 2018 Apr 3;319(13):1317-1318. doi: 10.1001/jama.2017.18391. PMID: 29532063.
38. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018 Oct;2(10):719-731. doi: 10.1038/s41551-018-0305-z. Epub 2018 Oct 10. PMID: 31015651.
39. J.S. Calvert, D.A. Price, U.K. Chettipally, C.W. Barton, M.D. Feldman, J.L. Hoffman, M. Jay, R. Das A computational approach to early sepsis detection *Comput. Biol. Med.*, 74 (2016), pp. 69-73,
40. Mao Q, Jay M, Hoffman JL, Calvert J, Barton C, Shimabukuro D, Shieh L, Chettipally U, Fletcher G, Kerem Y, Zhou Y, Das R. Multicentre validation of a sepsis prediction algorithm using only vital sign data in the emergency department, general ward and ICU. *BMJ Open*. 2018

- Jan 26;8(1):e017833. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017833. PMID: 29374661; PMCID: PMC5829820.
41. Rafiei A, Rezaee A, Hajati F, Gheisari S, Golzan M. SSP: Early prediction of sepsis using fully connected LSTM-CNN model. *Comput Biol Med.* 2021 Jan;128:104110. doi: 10.1016/j.compbiomed.2020.104110. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33227577.
 42. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015 May 28;521(7553):436-44. doi: 10.1038/nature14539. PMID: 26017442.
 43. Mnih V, Kavukcuoglu K, Silver D, Rusu AA, Veness J, Bellemare MG, Graves A, Riedmiller M, Fidjeland AK, Ostrovski G, Petersen S, Beattie C, Sadik A, Antonoglou I, King H, Kumaran D, Wierstra D, Legg S, Hassabis D. Human-level control through deep reinforcement learning. *Nature.* 2015 Feb 26;518(7540):529-33. doi: 10.1038/nature14236. PMID: 25719670.
 44. Shashikumar SP, Wardi G, Malhotra A, Nemati S. Artificial intelligence sepsis prediction algorithm learns to say "I don't know". *NPJ Digit Med.* 2021 Sep 9;4(1):134. doi: 10.1038/s41746-021-00504-6. PMID: 34504260; PMCID: PMC8429719.
 45. Bedoya AD, Futoma J, Clement ME, Corey K, Brajer N, Lin A, et al. Machine learning for early detection of sepsis: an internal and temporal validation study. *JAMIA Open.* (2020) 3:252–60. doi: 10.1093/jamiaopen/ooaa006
 46. Goh KH, Wang L, Yeow AYK, Poh H, Li K, Yeow JJJ, Tan GYH. Artificial intelligence in sepsis early prediction and diagnosis using unstructured data in healthcare. *Nat Commun.* 2021 Jan 29;12(1):711. doi: 10.1038/s41467-021-20910-4. PMID: 33514699; PMCID:
 47. PMC7846756. Kim J, Chang H, Kim D, Jang DH, Park I, Kim K. Machine learning for prediction of septic shock at initial triage in emergency department. *J Crit Care.* 2020 Feb;55:163-170. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.09.024. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31734491.
 48. Misra, D.; Avula, V.; Wolk, D.M.; Farag, H.A.; Li, J.; Mehta, Y.B.; Sandhu, R.; Karunakaran, B.; Kethireddy, S.; Zand, R.; Abedi, V. Early Detection of Septic Shock Onset Using Interpretable Machine Learners. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 301. <https://doi.org/10.3390/jcm10020301>

49. Liu R, Greenstein JL, Sarma SV, Winslow RL. Natural Language Processing of Clinical Notes for Improved Early Prediction of Septic Shock in the ICU. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019 Jul;2019:6103-6108. doi: 10.1109/EMBC.2019.8857819. PMID: 31947237.
50. Wardi G, Carlile M, Holder A, Shashikumar S, Hayden SR, Nemati S. Predicting Progression to Septic Shock in the Emergency Department Using an Externally Generalizable Machine-Learning Algorithm. *Ann Emerg Med.* 2021 Apr;77(4):395-406. doi: 10.1016/j.annemergmed.2020.11.007. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33455840; PMCID: PMC8554871.
51. Ocampo-Quintero N, Vidal-Cortés P, Del Río Carbajo L, Fdez-Riverola F, Reboiro-Jato M, Glez-Peña D. Enhancing sepsis management through machine learning techniques: A review. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2020 May 29;S0210-5691(20)30102-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medint.2020.04.003. Epub ahead of print. PMID: 32482370.
52. Wernly B, Mamandipoor B, Baldia P, Jung C, Osmani V. Machine learning predicts mortality in septic patients using only routinely available ABG variables: a multi-centre evaluation. *Int J Med Inform.* 2021 Jan;145:104312. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104312. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33126059.
53. Hou N, Li M, He L, Xie B, Wang L, Zhang R, Yu Y, Sun X, Pan Z, Wang K. Predicting 30-days mortality for MIMIC-III patients with sepsis-3: a machine learning approach using XGboost. *J Transl Med.* 2020 Dec 7;18(1):462. doi: 10.1186/s12967-020-02620-5. PMID: 33287854; PMCID: PMC7720497.
54. Rodríguez A, Mendoza D, Ascuntar J, Jaimes F. Supervised classification techniques for prediction of mortality in adult patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2021 Jul;45:392-397. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.013. Epub 2020 Sep 12. PMID: 33036848.
55. Li K, Shi Q, Liu S, Xie Y, Liu J. Predicting in-hospital mortality in ICU patients with sepsis using gradient boosting decision tree. *Medicine (Baltimore).* 2021 May 14;100(19):e25813. doi: 10.1097/MD.00000000000025813. PMID: 34106618; PMCID: PMC8133100.
56. Machado FR, Silva E. Coagulation and sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2006 Jun;6(2):175-82. doi: 10.2174/187153006777442369. PMID: 16787292.

57. Li J, Wang Y, Zeng Y, Wang C, Qi W. [Advance in sepsis-related coagulation disorders and immunity response]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2021 Dec;33(12):1519-1523. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20201120-00723. PMID: 35131024.
58. Zhao QY, Liu LP, Luo JC, Luo YW, Wang H, Zhang YJ, Gui R, Tu GW, Luo Z. A Machine-Learning Approach for Dynamic Prediction of Sepsis-Induced Coagulopathy in Critically Ill Patients With Sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 21;7:637434. doi: 10.3389/fmed.2020.637434. PMID: 33553224; PMCID: PMC7859637.
59. Hasegawa D, Yamakawa K, Nishida K, Okada N, Murao S, Nishida O. Comparative Analysis of Three Machine-Learning Techniques and Conventional Techniques for Predicting Sepsis-Induced Coagulopathy Progression. *J Clin Med*. 2020 Jul 4;9(7):2113. doi: 10.3390/jcm9072113. PMID: 32635574; PMCID: PMC7408668.
60. Habli I, Lawton T, Porter Z. Artificial intelligence in health care: accountability and safety. *Bull World Health Organ*. 2020 Apr 1;98(4):251-256. doi: 10.2471/BLT.19.237487. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32284648; PMCID: PMC7133468.
61. Sujan M, Furniss D, Grundy K, Grundy H, Nelson D, Elliott M, White S, Habli I, Reynolds N. Human factors challenges for the safe use of artificial intelligence in patient care. *BMJ Health Care Inform*. 2019 Nov;26(1):e100081. doi: 10.1136/bmjhci-2019-100081. PMID: 31780459; PMCID: PMC7252977.
62. Magrabi F, Ammenwerth E, McNair JB, De Keizer NF, Hyppönen H, Nykänen P, Rigby M, Scott PJ, Vehko T, Wong ZS, Georgiou A. Artificial Intelligence in Clinical Decision Support: Challenges for Evaluating AI and Practical Implications. *Yearb Med Inform*. 2019 Aug;28(1):128-134. doi: 10.1055/s-0039-1677903. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31022752; PMCID: PMC6697499.
63. Schinkel M, Paranjape K, Nannan Panday RS, Skyttberg N, Nanayakkara PWB. Clinical applications of artificial intelligence in sepsis: A narrative review. *Comput Biol Med*. 2019 Dec;115:103488. doi: 10.1016/j.compbimed.2019.103488. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31634699.

64. Młodzinski E, Stone DJ, Celi LA. Machine Learning for Pulmonary and Critical Care Medicine: A Narrative Review. *Pulm Ther.* 2020 Jun;6(1):67-77. doi: 10.1007/s41030-020-00110-z. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32048244; PMCID: PMC7229087.
65. Smith M, Heath Jeffery RC. Addressing the challenges of artificial intelligence in medicine. *Intern Med J.* 2020 Oct;50(10):1278-1281. doi: 10.1111/imj.15017. PMID: 33111408.
66. Vladeck, David C. "Machines without principals: liability rules and artificial intelligence." *Wash. L. Rev.* 89 (2014): 117.
67. Keskinbora KH. Medical ethics considerations on artificial intelligence. *J Clin Neurosci.* 2019 Jun;64:277-282. doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.001. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30878282.
68. Banavar, Guruduth. "Learning to trust artificial intelligence systems." Report, IBM, Armonk, NY (2016).
69. Murphy K, Di Ruggiero E, Upshur R, Willison DJ, Malhotra N, Cai JC, Malhotra N, Lui V, Gibson J. Artificial intelligence for good health: a scoping review of the ethics literature. *BMC Med Ethics.* 2021 Feb 15;22(1):14. doi: 10.1186/s12910-021-00577-8. PMID: 33588803; PMCID: PMC7885243.

NOWOCZESNE METODY W DIAGNOSTYCE I TERAPII STOŻKA ROGÓWKI

Oliwia Pluta, Michał Maćkowski, Kamila Meca

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Stożek rogówki jest niezapalną chorobą rogówki, która prawidłowo jest przezroczystą, przednią częścią oka o kształcie kopuły. W przypadku schorzenia staje się ona nieregularnie wypukłona oraz cieńsza. Skutkuje to pogorszeniem widzenia, narastaniem krótkowzroczności i astygmatyzmu, którego nie można skorygować okularami. Choroba ta jest przeważnie rozpoznawana u młodych osób w okresie dojrzewania. Stożek jest najczęściej spotykaną dystrofią rogówki, która występuje we wszystkich grupach etnicznych na całym świecie i dotyka około jedną na tysiąc osób. Schorzenie ma charakter postępujący, a zmiany mogą się nasilać przez kilkanaście lat i następnie ulegać zahamowaniu na różnym stopniu ich zaawansowania i pogorszenia widzenia. Obecnie najpopularniejszym zabiegiem jest wszczepianie pierścieni śródrogówkowych o rozmaitych kształtach, grubości i długości oraz sieciowanie rogówki tzn. Cross-linking (CLX). Oprócz tego praktykuje się korekcję laserową, keratoplastykę, przeszczep rogówki oraz w początkowych stadiach choroby stosowanie soczewek twardych, miękkich i hybrydowych czy okularów. Przez ostatnie lata metody te są dopracowywane i wykorzystywane są nowe preparaty. W naszej pracy skupimy się na przedstawieniu nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz postaramy się określić, które z metod są najbardziej skuteczne.

Słowa kluczowe: stożek rogówki, rogówka, leczenie, diagnostyka

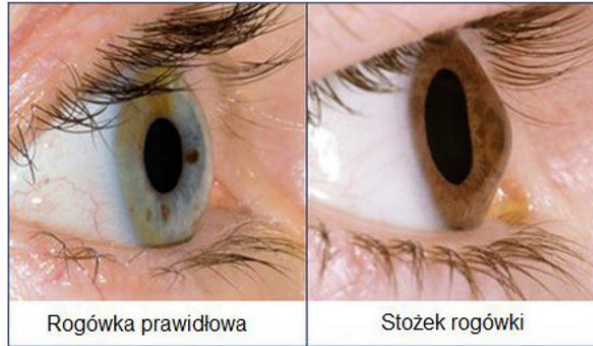
Abstract: Keratoconus (conical cornea) is a non-inflammatory disease of the cornea which is normally the transparent, dome-shaped front part of the eye. As a result of the disease, it becomes irregularly convex and thin. This results in deterioration of vision, increased myopia and astigmatism, which cannot be corrected with glasses. The disease is usually diagnosed in young people during adolescence. Keratoconus is the most common corneal dystrophy that occurs in all ethnic groups around the world and affects approximately one in a thousand people. The disease is progressive, and the changes may intensify over years and then be inhibited at various degrees of their advancement and visual deterioration. Currently, the most popular procedure is the implantation of intracorneal rings of various shapes, thickness and lengths as well as cross-linking of the cornea, i.e. Cross-linking (CLX). In addition, there are laser correction, keratoplasty, corneal transplantation, and in the initial stages of the disease, the use of hard, soft and hybrid lenses or glasses. In recent years, these methods have been refined and new

preparations have been used. In our work, we will focus on presenting modern diagnostic and therapeutic methods, and we will try to determine which of the methods are the most effective.

Key words: keratoconus, conical cornea, treatment, diagnosis

1. Wstęp

Stożek rogówki to degeneracyjna niezapalna choroba rogówki oka, której przebieg charakteryzują zmiany w strukturze rogówki, prowadzące do jej ścięnięcia oraz nadmiernego uwypuklenia części centralnej oraz dolnej w tzn. kształt stożka, czemu towarzyszy pofałdowanie błony Descemeta. Grubość rogówki ulega zmniejszeniu o około $2/3$, przez co staje się mniej sztywna oraz traci na wytrzymałości¹. Powoduje to pogorszenie widzenia z powstaniem nieregularnego astygmatyzmu², pacjenci skarżą się na niewyraźne lub mnogie widzenie obrazu oraz nadwrażliwość na światło. Częstość jego występowania szacuje się na około 50-230 na 100 000 osób, jest to najczęściej spotykana dystrofia rogówki, która występuje z taką samą częstotliwością we wszystkich grupach etnicznych na całym świecie. Choroba ta ma zazwyczaj początek w okresie dojrzewania lub drugiej dekadzie życia, a jej postęp następuje przez kolejne 10-15 lat. Schorzenie w znacznej liczbie przypadków występuje obustronnie, a jego rozwój przebiega asymetrycznie. Po około pięciu latach od diagnozy pierwszego oka rozpoznaje się chorobę w drugim oku³. We wczesnym stadium obserwujemy okresowe pogarszanie lub poprawę widzenia, natomiast w stadium zaawansowanym może dojść do miejscowego pęknięcia błony Descemeta skutkując przeciekaniem cieczy wodnistej z przedniej komory oka do warstwy rogówki powodując ból, nagle zamglenie widzenia, mlecznobiałe zabarwienie rogówki. Choroba jest złożonym stanem o wieloczynnikowej etiologii, która nie jest dokładnie poznana. Najważniejsze są czynniki genetyczne, ale również środowiskowe. Częstość występowania jest zwiększona u pacjentów z niektórymi zaburzeniami układowymi oraz ocznymi. Obecnie dzięki nowoczesnym metodom diagnostycznym choroba jest coraz częściej rozpoznawana we wczesnych stadiach rozwoju. Istnieje kilka metod korekcji tej wady w zależności od stadium jej rozwoju^{1,3}.



Rycina 1. Porównanie rogówki prawidłowej i stożka rogówki
[Źródło: <https://kodano.pl/poradnik/stozek-rogowki.html>]

2. Objawy

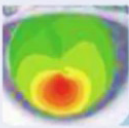
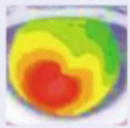
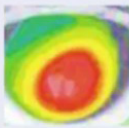
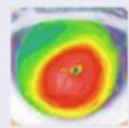
Choroba we wczesnym stadium jest bardzo trudna do rozpoznania, jej pierwszymi objawami jest najczęściej zaczerwienienie oraz swędzenie oka. Objawy na każdym oku mogą się od siebie różnić. Zwykle rozpoczyna się rozmażanym widzeniem, które nie różni się znacząco od rozmażanego obrazu występującego np. przy astygmatyzmie. Pacjenci skarżą się przede wszystkim na pogorszenie widzenia, w szczególności w jednym oku w krótkim okresie czasu, najczęściej kilku ostatnich miesięcy. Często występuje rozmyte widzenie głównie w dal, objawy halo wokół źródeł światła, jednooczne dwuwidzenie, swędzenie i tarcie oczu. Widzenie do bliży jest zwykle prawidłowe. Inne występujące dolegliwości to światłowstręt, łzawienie oczu, zniekształcone zarysy przedmiotów i postaci, blisko trzymane przedmioty do czytania, potrzeba pocierania oczu^{4,5}. Stożek rogówki jest najczęściej przyczyną słabego widzenia w nocy oraz przy słabym oświetleniu ze względu na to, że źrenica poszerza się, aby wpuścić do oka jak najwięcej światła tym samym odsłaniając większą powierzchnię nierównej rogówki. Tempo progresji może być różne, najczęściej wynosi pomiędzy 10 a 20 lat i następnie ulega zahamowaniu. Objawami świadczącymi o pogorszeniu się stadium choroby jest większe rozmycie obrazu oraz upośledzenie widzenia, nagłe pogłębienie krótkowzroczności i astygmatyzmu, ciągła potrzeba wymiany recept okularowych, niezdolność do noszenia soczewek kontaktowych^{6,7}. Szybko postępujący stożek rogówki może powodować nagły obrzęk rogówki i powstawanie w niej blizn, które powodują utratę gładkości i przejrzystości rogówki skutkując większym zniekształceniem oraz upośledzeniem widzenia.

3. Etiopatogeneza

Według amerykańskiej Krajowej Organizacji na rzecz Stożka Rogówki (National Keratoconus Foundation)⁸, możliwą przyczyną choroby jest zbieg różnych uwarunkowań: genetycznych, środowiskowych lub komórkowych, gdzie każde z nich może być czynnikiem powodującym początek choroby. Po uaktywnieniu, stożek zazwyczaj rozwija się poprzez progresywny rozkład błony Bowmana – warstwy znajdującej się pomiędzy nabłonkiem a istotą właściwą rogówki. W momencie zetknięcia się tych dwuwarstw zmiany komórkowe oraz strukturalne w rogówce zaburzają jej jedność, prowadząc do charakterystycznego dla choroby wybrzuszenia oraz blizn. W każdej rogówce keratoktonicznej można zauważyć obszary zwyrodnieniowego ścięnięcia obok obszarów zablizniających się. Zniekształcenie obrazu zgłaszane przez pacjentów jest wynikiem nierównej powierzchni rogówki oraz powstających na jej wierzchołku blizn. Czynniki te powodują tworzenie się na rogówce obszarów przesyłających obraz do wielu miejsc na siatkówce, czego objawem jest polioopia jednooczna. Efekt ten często nasila się przy słabym oświetleniu. Blizny są najprawdopodobniej wynikiem zwyrodnienia rogówki, jednak ścięcie na skutek noszenia szkieł kontaktowych może zwiększyć ryzyko ich wystąpienia ponad dwukrotnie⁹. Rogówka keratoktoniczna charakteryzuje się podwyższoną aktywnością przez obecność proteaz z równocześnie obniżoną aktywnością ich inhibitorów¹⁰. Przyczyną nagromadzonych wolnych rodników oraz organizmów utleniających w rogówce może być obniżona aktywność dehydrogenazy aldehydowej¹¹. Można zauważyć, że bez względu na przebieg procesu patofizjologicznego, zmiany w rogówce prowadzą do jej wyniszczenia: zmniejszenia grubości oraz obniżenia wytrzymałości i sztywności. Odnotowano również predyspozycje genetyczne do stożka rogówki¹², takie jak przypadki zachorowań u obydwu bliźniaków jednojajowych oraz występowanie choroby z pokolenia na pokolenie¹³. Częstość występowania choroby wśród osób blisko spokrewnionych nie jest jednak ustalona¹⁴. Choroba występuje częściej u osób z zespołem Downa, Alporta, Marfana oraz Ehlersa-Danlosa^{2,15}, wrodzoną łamliwością kości, niedoborem magnezu; zaburzeniami ocznymi: retinopatia barwnikowa, aniridia, przemieszczenie soczewki, wrodzona ślepotą Lebera^{1,4,5}, ale powód tych korelacji jest nieznan. Choroba jest również powiązana z chorobami atopowymi: astma, alergie oraz egzema. Intensywne tarcie oczu może sprzyjać szybszemu rozwojowi choroby.

4. Diagnostyka

Celem diagnostyki jest jak najwcześniejsze wykrycie postaci stożka rogówki oraz uzyskanie poprawy zaburzonej jakości widzenia. Podstawą badania optometrycznego oraz okulistycznego jest wywiad medyczny, który niesie za sobą szereg kluczowych informacji do kolejnych etapów badań oraz do postawienia prawidłowej diagnozy. Pacjent zgłasza się najczęściej z wcześniej wymienionymi objawami. Po przeprowadzeniu wywiadu, w którym zostają uzyskane informacje o stanie zdrowia pacjenta, czynnikach genetycznych oraz środowiskowych przechodzimy do badań klinicznych. Pierwszym badaniem jest autokeratorefraktometria, której wynik charakteryzuje się zmiennymi wartościami refrakcji pacjenta, występowaniem wysokiego nieregularnego astygmatyzmu ze zmiennymi osiami, których nie było we wcześniejszych badaniach. Podejrzanie stożka można zaobserwować przy wysokiej keratometrii średniej $>46D$ i przy asymetrii pomiędzy oczyma $>1,00D$. W przypadku bardziej zaawansowanego stożka rogówki można zauważyć zniekształcenie rzutowanych na powierzchnię oka refleksów, natomiast w stadium silnie zaawansowanym rogówka w wyniku uwypuklenia staje się nieregularna, czego konsekwencją jest uniemożliwienie wykonania tego badania^{4,5}. Podczas wykonywania badania refrakcji zauważamy: obniżenie UCVA i/lub BCVA, mrużenie oczu, wysoki astygmatyzm nieregularny, postępowanie krótkowzroczności, trudności w określeniu dokładnej mocy cylindrycznej i osi cylindra korygującego, pomimo korekcji nie uzyskuje się zadowalającej ostrości wzroku^{1,4}.

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------|---|---|---|--|
| WADA REFRAKCJI | < 5 D | 5-8 D | 8-10 D | niemierzalna |
| KERATOMETRIA | < 48 | 48-53 D | 53-55 D | > 55 D |
| NIEPRZEZIerność | Linie Vogta ++ Brak blizn | Linie Vogta +++ Brak blizn | Linie Vogta +++ Brak blizn | blizny |
| GRUBOŚĆ ROGÓWKI | > 460 μm | 400-460 μm | > 200 μm | < 200 μm |
| KOMA (RMS) | 0,25-1,23 μm | 1,23-1,50 μm | 1,5-2,5 μm | >2,5 μm |
| |  |  |  |  |

Rycina 2. Tabela z kolejnymi stopniami zaawansowania stożka rogówki w klasyfikacji Amslera-Krumeicha [Źródło: <https://vidiummedica.pl/metody-hamowania-progresji-stozka-rogowki/>]

5. Objawy kliniczne

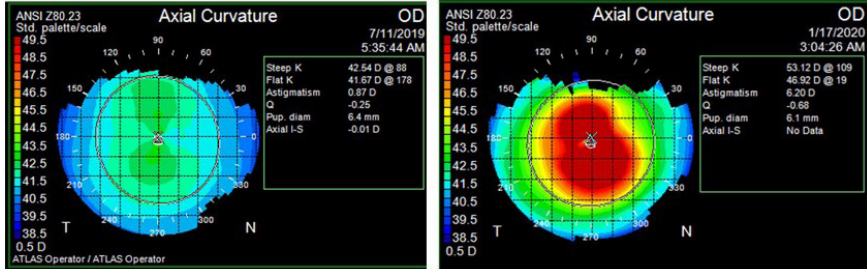
Objawy obecne przy wykonywaniu badań makroskopowych oraz z wykorzystaniem lampy szczelinowej, które możemy zaobserwować to: linie Vogta- linie pionowe lub skośne w głębokich warstwach istoty właściwej rogówki, pierścień Kaysera-Fleischera- brązowawy pierścień na poziomie nabłonka rogówki powstający w wyniku odkładania się złogów żelaza, hydrops- obrzęk rogówki spowodowany nadmiernym rozciąganiem rogówki, objaw Munsona- uwypuklenie dolnej powieki przez stożkową rogówkę podczas spojrzenia w dół, objaw Rizzutiego- stożkowy refleks na tęczęwce powstający po oświetleniu skroniowej części rogówki^{1,4,5,7}, objaw Charleux- obraz kropli oleju widocznej w oftalmoskopii. W wyniku badania skiaskopii uzyskiwany jest nożycowy refleks^{1,4}.

6. Topografia i tomografia rogówki

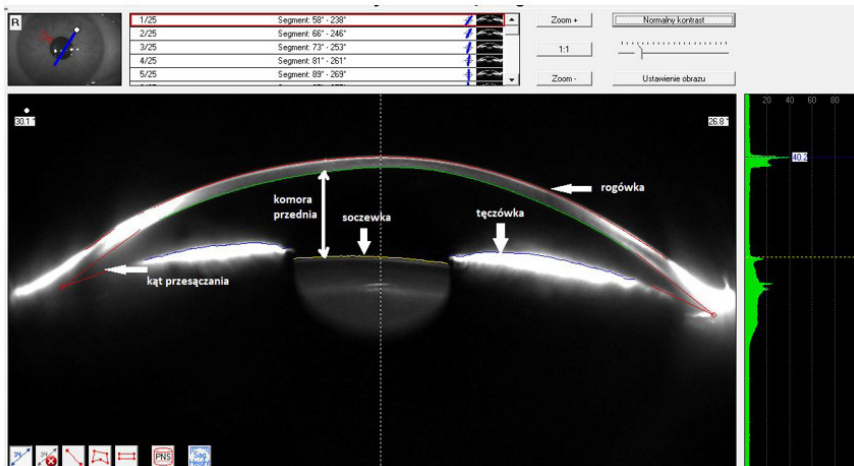
Nabłonek rogówki jest dynamiczną warstwą, która dostosowuje się do zmian w leżącym poniżej zrębie, właściwość tą wykorzystujemy w diagnozowaniu stożka rogówki. Mapy rogówki uzyskane w tym badaniu podają dokładne informacje dotyczące wysokości krzywizny powierzchni oraz morfologii nasilenia stożka. W przypadku topografii uzyskujemy ocenę przedniej powierzchni rogówki, natomiast w tomografii dodatkowo dane pachymetryczne i mapy tylnej ściany rogówki^{1,4,16,17}. Obecnie optyczna tomografia przedniego odcinka oka AS-OCT wykazuje doskonałą powtarzalność pomiaru grubości nabłonka rogówki i jej kliniczne zastosowanie jest coraz bardziej powszechne. Początkowo charakteryzowała się grubością nabłonka w strefie 6 mm, ale obecne ulepszenia pozwalają na rozszerzenie do 9 mm, co daje obszar około dwa i ćwierć razy większy¹⁸. Rodzaje map uzyskanych w badaniu topografii/tomografii rogówki:

1. Mapy wysokości – ukazują lokalizację i charakterystykę stożka oraz jego szczytu.
2. Mapy krzywizny– we wczesnym stadium można zauważyć asymetryczny wzór muszki, a w bardziej zaawansowanym obszarze stromej rogówki i ekstazji: odczyt stromego południka $> 46D$; $\max K >$ stromy południk o więcej niż 1^D ; astygmatyzm rogówkowy $> 6D$.
3. Mapy grubości: najcieńsze miejsce rogówki $< 470 \mu m$; różnica między pachymetrią w centrum (7 mm) i najcieńszym miejscem

rogówki > 100 μm ; najcieńsze miejsce rogówki znajduje się na obszarze promienia 2,5 mm wokół centrum (decentracja); różnica w grubości pomiędzy oczami w najcieńszym miejscu > 30 μm ^{1,4,16,17}.



Rycina 3. Porównanie topografii rogówki zdrowej (lewa) oraz stożka rogówki (prawa)
[Źródło: <https://crosslinking.pl/diagnostyka-stozka-rogowki/>]



Rycina 4. Tomografia- skan przedniego odcinka oka wykonany z wykorzystaniem kamery Scheimpflug'a [Źródło: <https://crosslinking.pl/diagnostyka-stozka-rogowki/>]

7. Biomechanika rogówki

Analiza właściwości biomechanicznych rogówki niesie ze sobą perspektywę ujawnienia przyczyny poprzez osłabienia biomechaniczne zdecydowanie wcześniej niż wskutek zmiany topograficznej, dzięki czemu diagnoza może zostać szybciej postawiona. Dodatkowo przestrzenna ocena biomechaniki rogówki może pomóc zlokalizować słabsze obszary rogówki umożliwiając w ten sposób bardziej spersonalizowane leczenie. Spektroskopia Brillouina

jest jednym z kandydatów przechodzących z fazy badawczej w zastosowanie kliniczne. Technika ta polega na wykrywaniu przesunięcia Brillouina w świetle lasera, występującego podczas interakcji z fotonami w materii^{19,20}. Inne ostatnio opisane techniki obejmują: cyfrową korelację obrazu²¹, obrazowanie fali poprzecznej w wysokiej rozdzielczości²² oraz OCT z dekorelacją fazową²³. Rogówka jest wielowarstwową tkanką o wielu cechach anatomicznych oraz mechanicznych, dlatego biomechaniczna ocena trójwymiarowa jest jak najbardziej korzystna.

8. Biomarkery

W ostatnich latach podważano czy stożek rogówki jest faktycznie stanem niezapalnym, ze względu na udział stanu zapalnego w rozwoju choroby. Badania wskazały wzrost poziomu cytokin zapalnych łoż i metaloproteiny macierzy wraz ze zmniejszeniem stężenia IgA, produkcji białka łożowego oraz laktoferyny, co wskazuje na związek pomiędzy atopią, a stożkiem rogówki²⁴. Badania prowadzone przez McKay wskazały na różnicę w dystrybucji łańcuchów ciężkich i lekkich immunoglobulin osób chorych w porównaniu do zdrowych co sugerują funkcję komórek B w patogenezie choroby²⁵. Inne badanie wykazało wyższy poziom wrodzonych biomarkerów- receptorów Toll-podobnych na powierzchni oka u pacjentów ze stożkiem rogówki²⁶. W wyniku badań Forda został udowodniony wzrost czynnika wzrostu nerwu łożowego i IL-13 przewidując progresję stożka rogówki z czułością i swoistością odpowiednio 80% i 100%²⁷. W kilku innych badaniach wykazano zmienione poziomy hormonów w ślinie, osoczu, łzach, mieszkach włosowych i cieczy wodnistej u chorych pacjentów wskazując na hormonalną regulację rogówki²⁸⁻³².

9. Sztuczna inteligencja

Została ona wykorzystana na niezliczone sposoby w diagnostyce stożka rogówki ze względu na skuteczne odróżnianie występowania choroby od oczu zdrowych^{33,34}. Połączenie cech AS-OCT oraz obrazowania Scheimpflunga zwiększa zdolność dyskryminacyjną algorytmu sieci neuronowej do badań subklinicznych³⁵. Dodatkowo włączenie danych z biomechanicznej oceny rogówki może znacznie zwiększać precyzję diagnostyczną³⁶. Nowsze modele sztucznej inteligencji pozwalają na monitorowanie choroby oraz stosowanie terapii sterowanych sztuczną inteligencją³⁷.

10. Leczenie

Stożek rogówki można korygować, leczyć oraz hamować jego progresję. Najważniejszą informacją dla pacjenta jest zadbanie o kondycję swojej rogówki- wzmocnienie jej, poprawienie usieciowania kolagenu oraz podniesienie sprężystości i grubości. W początkowej fazie rozwoju koryguje się współistniejący astygmatyzm nieregularny za pomocą korekcji okularowej, miękkich oraz sztywnych soczewek kontaktowych. Jednak w przypadku rozwoju choroby dochodzi do szybkich zmian wartości astygmatyzmu przez co pacjent odnosi wrażenie źle dobranej korekcji i musi ją często zmieniać. W stadium zaawansowanym choroby najczęściej wymagane jest zastosowanie techniki operacyjnej. Przez cały okres trwania choroby, w trakcie oraz po leczeniu pacjenci stosują krople nawilżające bez konserwantów. Do najczęstszych chirurgicznych metod postępowania zaliczamy: cross-linking(CXL), wszczepianie pierścieni śródrogówkowych, keratoplastykę drążącą, keratoplastykę warstwową przednią⁵.

10.1 Cross-linking CXL

Jest to zabieg sieciowania włókien kolagenowych rogówki w początkowym i umiarkowanym stopniu zaawansowania stożka. Mechanizm CXL polega na wyzwoleniu reakcji chemicznej, której efektem jest wytworzenie się mostków krzyżowych pomiędzy poszczególnymi białkami w wyniku promieniowania ultrafioletowego. Zastosowanie ryboflawiny wraz z promieniowaniem ultrafioletowym powoduje tworzenie się nowych wiązań w obrębie włókien kolagenu. W efekcie obserwujemy wzmocnienie struktury włókien kolagenowych, które stabilizują oraz usztywniają powierzchnię rogówki spowalniając lub zatrzymując postęp rozwoju choroby³⁸. Ryboflawina dodatkowo chroni głębsze struktury tkankowe przed szkodliwym działaniem promieni UV. Metoda ta jest stosowana na całym świecie, a w Europie została uznana za jedną z najbardziej skutecznych i bezpiecznych³⁹.

10.2. Wszczepienie pierścieni rogówkowych

Wykonuje się niewielkie nacięcia w rąbku rogówki i wszczepia cienkie łukowate implanty tworząc pierścień wywierający nacisk na krzywiznę rogówki, spłaszczający wierzchołek stożka przez co nabiera bardziej prawidłowy kształt.

10.3. Keratoplastyka

W 10 do 25% przypadków stożek rogówki osiąga na tyle zaawansowane stadium, w którym leczenie nie przynosi poprawy, ścieńczenie rogówki osiąga niebezpieczny poziom. W takich przypadkach konieczne jest przeszczepienie rogówki- keratoplastyka drążąca⁴⁰. W ciągu ostatnich dwóch dekad w keratoplastyce zaobserwowano zmianę wprowadzania przeszczepów o pełnej grubości na rzecz przeszczepów płytkowych. Podejście lamelarne przede wszystkim zmniejsza prawdopodobieństwo odrzucenia immunologicznego oraz zapewnia wywołany mniejszy astygmatyzm i lepsze wyniki wizualne, szczególnie w przypadku przeszczepów śródbłonna.

11. Nowoczesne metody leczenia

11.1. Cienkie rogówki

Stanowią poważne wyzwanie, ponieważ w tym przypadku uszkodzenie śródbłonna wraz ze zmniejszeniem grubości rogówki staje się nieuniknione. Aby tego uniknąć podaje się hipoosmolarną ryboflawinę, stosuje się spersonalizowane oczyszczanie nabłonka pod kontrolą pachymetrii, sieciowanie wspomagane soczewkami kontaktowymi oraz C-CXL (corneal cross-linking). Najnowsze podejście polega na umieszczeniu soczewki zrębowej pobranej laserem femtosekundowym podczas operacji w celu korekcji krótkowzroczności lub z rogówki dawcy na wierzchołek stożka zwiększając w ten sposób grubości rogówki, spłaszczenie okolicy stożkowej oraz zwiększenie stabilności biomechanicznej^{41,42}.

11.2. Protokoły kombinowane

Jednoczesna poprawa widzenia i zatrzymanie progresji choroby skłoniły lekarzy do znalezienia sposobów na bezpieczne połączenie procedur refrakcyjnych z C-CXL. Takie podejście zostało nazwane terminem CXLPlus, co oznacza, że C-CXL jest uzupełniony procedurą refrakcyjną, polegającą na fotorefrakcyjnej keratektomii (PRK) lub wewnątrzrogówkowej implantacji segmentu pierścienia (ICRS)⁴³. W badaniu, w którym porównano sam C-CXL z jednoczesnym C-CXL+ICRS i C-CXL+PRK sugeruje, że C-CXL+ICRS może być skuteczniejszy w przypadku pacjentów z większym nieregularnym astygmatyzmem i gorszą ostrością wzroku. Podczas gdy C-CXL + PRK

u pacjentów, którzy wymagają korekcji nieregularnego astygmatyzmu, ale mają lepszą ostrość widzenia⁴⁴. Główną przeszkodą w łączeniu PRK z C-CXL jest to, że minimalna grubość rogówki po ablacji musi nadal spełniać kryterium 400 μm , co czyni takie podejście mniej wykonalnym w przypadku bardziej zaawansowanych przypadków stożka rogówki⁴⁵.

11.3. Nieliniowe sieciowanie optyczne(NLO CXL)

Niedawno zaproponowano nowy system fotoaktywatora ryboflawiny-NLO CXL, w którym wykorzystywany jest laser femtosekundowy^{46,47,48}. Technika ta w przeciwieństwie do sieciowania UVA, w którym wykorzystuje się pojedynczy foton, wymaga dwóch fotonów, co statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo fotoaktywacji ryboflawiny i późniejszego powstania rodników. Oprócz tego zapewnia precyzyjną kontrolę wymiarów nad objętością i głębokością tkanki, która ma być poddana zabiegowi laserowemu, a tym samym sieciowaniu. Laser femtosekundowy może być wykorzystany do mikroobróbki kanałów w nabłonku, co poprawia penetrację zrębu ryboflawiny⁴⁶.

11.4. Przeszczep warstwy Bowmana(BLT)

Błona Bowmana zapewnia wsparcie biomechaniczne w utrzymaniu kształtu rogówki w związku z czym pojawiła się teoria, że zastąpienie tej tkanki może zatrzymać dalsze pogorszenie i utrzymać widzenie^{49,50,51}. Przeszczep warstwy Bowmana zyskuje zainteresowanie u pacjentów z zaawansowanym stożkiem rogówki, u których C-CXL i ICRS są niemożliwe do przeprowadzenia ze względu na ograniczenia grubości rogówki lub znaczne wychylenie. Badania wykazały, że nie tylko hamuje on progresję stożka rogówki, ale także zapewnia spłaszczenie z szacowanym 5-letnim wskaźnikiem progresji/powikłań przeżycia wynoszącym 84%⁵².

11.5. Terapie komórkowe

Stożek rogówki jest związany z apoptozą keratocytów spowodowaną tarcieniem związanym z powtarzającymi się urazami nabłonka, stanem zapalnym oraz regulacją enzymów degradacyjnych⁵³. Odbudowa populacji keratocytów za pomocą terapii komórkowej jest interesującym podejściem, które może przywrócić prawidłowe cechy anatomiczne i fizjologiczne rogówki⁵⁴.

Mimo że terapia regeneracyjna chorób rogówki jest ekscytującym obszarem badań, należy zachować ostrożność w uogólnianiu jej wyników.

13. Wnioski

Stożek rogówki to najczęstsza występująca dystrofia rogówki na całym świecie, w związku z czym jej metody diagnostyczne, a przede wszystkim metody leczenia będą wciąż ulepszone oraz w przyszłości uzupełniane nowymi w zależności od stadium schorzenia, przykładowo przy użyciu terapii komórkowych lub lasera femtosekundowego na szeroką skalę. Wiele technik jest na dzień dzisiejszy w fazie badań i testów, niemniej przynoszą one bardzo korzystne skutki bez uszczerbku na zdrowiu pacjentów. Obecnie stosowane najpopularniejsze metody takie jak cross-linking, wszczepianie pierścieni rogówkowych czy keratoplastyka przynoszą również jak najbardziej zadowalające efekty dla pacjentów. Jednak uważamy, że w wymienionych przez nas badaniach diagnostycznych oraz terapeutycznych drzemie duży potencjał i na pewno ich stosowanie z biegiem czasu będzie rozprzestrzeniane, a być może w przyszłości zastąpią aktualnie podstawowe zabiegi.

Referencje

1. M.M. Sinjab. Quick Guide to the Management of Keratoconus. A Systematic Step-by-Step Approach. Springer, 2012
2. Rabinowitz Y.S.: Keratoconus. Surv. Ophthalmol. 1998; 42: 297–319.
3. D. Wyględowska-Promieńska, P. Kucharzewski. Współczesne metody terapii stożka rogówki. Okulistyka po Dyplomie 2014
4. D. O’Brart, R. Petrarca. Keratoconus – Part 1. Optician 2006
5. L. Sorbara. Korekcja stożka rogówki za pomocą stabilnoksztalnych (twardych) soczewek kontaktowych. Centre for Contact Lens Research. School of Optometry. University of Waterloo, Canada
6. LT. Nordan. Keratoconus: diagnosis and treatment.. „Int Ophthalmol Clin”. 1997, 37 (1), 51-63
7. B. Bowling, J.J. Kański Okulistyka kliniczna. Red. wyd. pol. Jerzy Szaflik, Justyna Izdebska. Edra Urban & Partner, Wrocław 2017, 213–215

8. Brown D.: National Keratoconus Foundation: Research Overview
9. JT. Barr, BS. Wilson, MO. Gordon, MJ. Rah i inni. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study.. „Cornea”. 2006, 25 (1), s. 16-25,
10. E. Spoerl, G. Wollensak, T. Seiler. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion.. „Curr Eye Res”. 2004, 29 (1), s. 35-40
11. TD. Gondhowiardjo, NJ. van Haeringen, HJ. Völker-Dieben, HW. Beekhuis i inni. Analysis of corneal aldehyde dehydrogenase patterns in pathologic corneas.. „Cornea”. 1993, 12 (2), s. 146-54
12. Edwards M., McGhee C.N., Dean S.. The genetics of keratoconus. „Clinical & experimental ophthalmology”. 2001, 6 (29), s. 345–51,
13. K. Zadnik, JT. Barr, TB. Edrington, DF. Everett i inni. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study.. „Invest Ophthalmol Vis Sci”. 1998, 39 (13), s. 2537-46,
14. Merin S., 2005, *Inherited Eye Disorders: Diagnosis and Management*, Taylor & Francis, Boca Raton,
15. Patologia znaczy słowo o chorobie. / T. 2 cz. 1, s. 890, *Patologia narządowa / Jerzy Stachura, Wenancjusz Domagała; 2005*
16. M.M. Sinjab. *Keratoconus: When, Why and Why Not: A Step by Step System- atic Approach*. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2012
17. F.J. Pérez, V.A. Marcos, M.J.F. Peña. Early diagnosis of keratoconus: what difference is it making? *British Journal of Ophthalmology* 2014
18. Ma JX, Wang L, Weikert MP, et al. Evaluation of the repeatability and reproducibility of corneal epithelial thickness mapping for a 9-mm zone using optical coherence tomography. *Cornea* 2019; 38: 67–73.
19. Seiler TG, Shao P, Eltony A, et al. Brillouin spectroscopy of normal and keratoconus corneas. *Am J Ophthalmol* 2019; 202: 118–125.

20. Shao P, Eltony AM, Seiler TG, et al. Spatially- resolved Brillouin spectroscopy reveals biomechanical abnormalities in mild to advanced keratoconus in vivo. *Sci Rep* 2019; 9: 7467.
21. Zhang X, Wang Q, Wang L, et al. Cornea full-field displacement and strain measurement in vivo using three-dimensional digital image correlation. *Optom Vis Sci* 2018; 95: 1027–1034.
22. Chen PY, Shih CC, Lin WC, et al. High- resolution shear wave imaging of the human cornea using a dual-element transducer. *Sensors (Basel)* 2018; 18: 4244.
23. Blackburn BJ, Gu S, Ford MR, et al. Noninvasive assessment of corneal crosslinking with phase- decorrelation optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: 41–51.
24. Rahi A, Davies P, Ruben M, et al. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol* 1977; 61: 761–764.
25. McKay TB, Serjersen H, Hjortdal J, et al. Characterization of tear immunoglobulins in a small-cohort of keratoconus patients. *Sci Rep* 2020; 10: 9426.
26. Malfeito M, Regueiro U, Pérez-Mato M, et al. Innate immunity biomarkers for early detection of keratoconus. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27: 942–948.
27. Fodor M, Vitályos G, Losonczy G, et al. Tear mediators NGF along with IL-13 predict keratoconus progression. *Ocul Immunol Inflamm*. Epub ahead of print 4 March 2020.
28. McKay TB, Hjortdal J, Sejersen H, et al. Endocrine and metabolic pathways linked to keratoconus: implications for the role of hormones in the stromal microenvironment. *Sci Rep* 2016
29. Sharif R, Bak-Nielsen S, Sejersen H, et al. Prolactin-induced protein is a novel biomarker for keratoconus. *Exp Eye Res* 2019; 179: 55–63.
30. Lenk J, Spoerl E, Stalder T, et al. Increased hair cortisol concentrations in patients with progressive keratoconus. *J Refract Surg* 2017; 33: 383–388.

31. Stachon T, Stachon A, Hartmann U, et al. Urea, uric acid, prolactin and fT₄ concentrations in aqueous humor of keratoconus patients. *Curr Eye Res* 2017; 42: 842–846.
32. Kahán IL, Varsányi-Nagy M, Tóth M, et al. The possible role of tear fluid thyroxine in keratoconus development. *Exp Eye Res* 1990; 50: 339–343.
33. Kamiya K, Ayatsuka Y, Kato Y, et al. Keratoconus detection using deep learning of colour-coded maps with anterior segment optical coherence tomography: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open* 2019;
34. Yousefi S, Yousefi E, Takahashi H, et al. Keratoconus severity identification using unsupervised machine learning. *PLoS ONE* 2018; 13: e0205998.
35. Shi C, Wang M, Zhu T, et al. Machine learning helps improve diagnostic ability of subclinical keratoconus using Scheimpflug and OCT imaging modalities. *Eye Vis (Lond)* 2020; 7: 48.
36. Klyce SD. The future of keratoconus screening with artificial intelligence. *Ophthalmology* 2018; 125: 1872–1873.
37. Ahuja AS and Halperin LS. Using machine learning to monitor keratoconus progression. *JAMA Ophthalmol*. Epub ahead of print 31 October 2019
38. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17: 356-60.
39. Wollensak G, Spörl E, Reber F et al. Corneal Endothelial Cytotoxicity of Riboflavin/UVA Treatment in vitro. *Ophthalmic Res*. 2003; 35:324-8.
40. MA. Javadi, BF. Motlagh, MR. Jafarinasab, Z. Rabbanikhah i inni. Outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus.. „Cornea”. 2005, 24 (8), s. 941-6
41. Cagini C, Riccitelli F, Messina M, et al. Epi-off- lenticule-on corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas. *Int Ophthalmol* 2020; 40: 3403–3412.

42. Sachdev MS, Gupta D, Sachdev G, et al. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 918–923.
43. Kymionis GD, Grentzelos MA, Portaliou DM, et al. Corneal collagen cross-linking (CXL) combined with refractive procedures for the treatment of corneal ectatic disorders: CXL plus. *J Refract Surg* 2014; 30: 566–576.
44. Singal N, Ong Tone S, Stein R, et al. Comparison of accelerated CXL alone, accelerated CXL-ICRS, and accelerated CXL- TG-PRK in progressive keratoconus and other corneal ectasias. *J Cataract Refract Surg* 2020; 46: 276–286.
45. Kanellopoulos AJ. Management of progressive keratoconus with partial topography—guided PRK combined with refractive, customized CXL—a novel technique: the enhanced Athens protocol. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 581–588.
46. Bradford S, Mikula E, Juhasz T, et al. Nonlinear optical crosslinking (NLO CXL) for correcting refractive errors. *Exp Eye Res* 2020; 199: 108199.
47. Bradford SM, Mikula ER, Chai D, et al. Custom built nonlinear optical crosslinking (NLO CXL) device capable of producing mechanical stiffening in ex vivo rabbit corneas. *Biomed Optic Express* 2017; 8: 4788–4797.
48. Bradford S, Mikula E, Kim SW, et al. Nonlinear optical corneal crosslinking, mechanical stiffening, and corneal flattening using amplified femtosecond pulses. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8: 35–35.
49. Sherwin T and Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Exp Ophthalmol* 2004; 32: 211–217.
50. Marshall J. The 2014 Bowman Lecture- Bowman’s and Bruch’s: a tale of two membranes during the laser revolution. *Eye (Lond)* 2015; 29: 46–64.
51. Tong CM, van Dijk K and Melles GRJ. Update on Bowman layer transplantation. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30: 249–255.

52. van Dijk K, Parker JS, Baydoun L, et al. Bowman layer transplantation: 5-year results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256: 1151–1158.
53. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, et al. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res* 1999; 69: 475–481
54. Alió Del Barrio JL, El Zarif M, de Miguel MP, et al. Cellular therapy with human autologous adipose-derived adult stem cells for advanced keratoconus. *Cornea* 2017; 36: 952–960.

RETINITIS PIGMENTOSA – PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY I PERSPEKTYW

Martyna Żurek, Zofia Graca, Katarzyna Grudnik,
Anna Kozub, Marcin Rojek, Piotr Polechoński

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi Katedra i Zakład Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (*retinitis pigmentosa*) to heterogenna grupa dziedzicznych chorób siatkówki, związana z postępującą utratą wzroku, która ostatecznie prowadzi do ślepoty. To najczęściej występująca, genetycznie uwarunkowana przyczyna utarty wzroku na świecie, na którą do tej pory nie znaleziono skutecznego sposobu leczenia. Chorym oferuje się ogólnodostępną terapię farmakologiczną do której można zaliczyć m. in. preparaty zawierające wit. A, DHA czy luteinę. Skuteczność powyższych leków jest jednak znacznie ograniczona. Większy optymizm wzbudzają nowe metody obejmujące czynniki neurotroficzne, przeszczepy, implanty siatkówki czy terapie genowe. Techniki leczenia pozostające na etapie badań budzą nadzieję wśród nieuleczalnie chorych oraz lekarzy. Temat ten szczególnie ostatnimi czasy budzi ciekawość w związku z rozpoczętym na terenie Śląskiego Uniwersytetu Medycznego projektem ProteoRetina.

Słowa kluczowe: barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, RP, dystrofia siatkówki, leczenie, nowe technologie

Abstract: Retinitis pigmentosa is a heterogeneous group of inherited retinal diseases, associated with progressive loss of vision, that eventually leads to blindness. It is the most common genetically determined cause of blindness in the world for which no effective treatment has yet been found. Patients are offered widely available pharmacological therapy, which can include e.g. vit. A, DHA or lutein. However, the effectiveness of the mentioned drugs is significantly limited. New methods such as neurotrophic factors, transplants, retinal implants and gene therapies arouse more optimism. These treatment techniques, that are still at the research, raise hope among terminally ill patients and ophthalmologists. This topic has become even more interesting in recent times in connection with the ProteoRetina project launched in the Medical University of Silesia.

Keywords: retinitis pigmentosa, retinal dystrophy, treatment, new technologies

1. Wprowadzenie

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (ang. *retinitis pigmentosa* - RP) to szeroka, heterogenna grupa uwarunkowanych genetycznie schorzeń, które charakteryzują się postępującą dysfunkcją przede wszystkim pręcików, a później również czopków siatkówki. Jest to choroba, która stopniowo prowadzi do upośledzenia widzenia, a ostatecznie do całkowitej ślepoty i niepełnosprawności. RP jest najczęściej występującą na świecie, genetycznie uwarunkowaną przyczyną utraty wzroku, a jej częstość szacuje się na 1 : 4000 urodzeń^{1,2}.

Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki dziedziczy się w sposób różnorodny. Około 20-25% przypadków to przypadki autosomalne recesywne, 15-20% przypadków jest dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący, 10-15% przypadków jest związanych z chromosomem X, a pozostała większość przypadków (40-55%) pozostaje niemożliwe do sklasyfikowania lub występuje sporadycznie³. Zaobserwowano również przypadki dziedziczenia dwugenowego czy mitochondrialnego, lecz stanowią one niewielki odsetek^{4,5}. Geny związane z RP kodują białka biorące udział w fototransdukcji, kaskadzie transdukcji wzrokowej oraz transkrypcji genów fotoreceptorów i ich strukturze^{6,7}. Listę genów powodujących retinopatię barwnikową można znaleźć na stronie RetNet (<https://sph.uth.edu/retnet/>). Do tej pory zidentyfikowano ponad 60 genów mogących przyczynić się do wystąpienia RP.

2. Objawy i diagnostyka

Przebieg choroby różni się w zależności od sposobu dziedziczenia oraz mutacji. Naturalny rozwój RP jest najwolniejszy w formie autosomalnie dominującej, a najszybszy i cechujący się najgorszym rokowaniem w formie sprzężonej z chromosomem X. Dodatkowo zaobserwowano zmienność fenotypową w obrębie grup osób spokrewnionych dzielących zmutowany gen⁸. Nie mniej jednak objawy rozwijającego się zwyrodnienia zwykle obejmują nyktalopię (zaburzenie widzenia zmierzchowego) oraz zwężenie obwodowego pola widzenia, ponieważ w początkowej fazie choroby uszkodzeniu ulegają komórki położone na obwodzie siatkówki. Z upływem czasu progresja schorzenia powoduje również pojawienie się światłowstrętu, fotopsji (rozbłykiwanie światła w centrum pola widzenia), uszkodzenia komórek płamki, powstania widzenia tunelowego, aż do całkowitej utraty wzroku w części przypadków (rycina 1. i 2.)^{1,9}. Bóle głowy nie są uznawane za typowe objawy RP, lecz ponad 50% pacjentów zgłasza takie problemy. Najczęściej bolesność

dotyczy okolic oczu (za oraz nad gałkami ocznymi), skroni oraz potylicy¹⁰. Barwnikowemu zwyrodnieniu siatkówki często towarzyszą inne schorzenia okulistyczne dodatkowo pogarszające wzrok, takie jak: krótkowzroczność¹¹, zaćma podtorebkowa tylna¹², torbielowaty obrzęk plamki¹³, tworzenie się błony nasiatkówkowej¹⁴, zmiany w obrębie ciała szklistego¹⁵ i jaskra¹⁶. U jednych pacjentów choroba rozwija się szybko i pierwsze objawy pojawiają się już we wczesnej młodości, u innych choroba objawia się dopiero na późnych etapach życia i nigdy nie doprowadzi do zupełnej ślepoty.

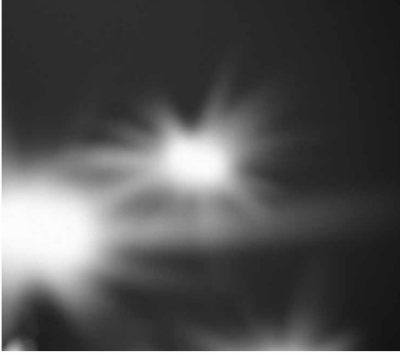
W przypadku podejrzenia RP rozpoznanie stawiane jest na podstawie wywiadu, oceny dna oka, badania pola widzenia oraz badań dodatkowych. Klasycznie przy oftalmoskopii osób chorych obserwuje się na dnie oka triadę objawów: zwężenie naczyń siatkówki, komórki kostne (skupiska barwnika) oraz woskową błądź tarczy nerwu wzrokowego (rycina 3.). Przy różnicowaniu zwyrodnienia z innymi chorobami i obserwacji progresji choroby, szczególne znaczenie ma badanie pola widzenia, które w barwnikowym zwyrodnieniu siatkówki wykazuje koncentryczne zawężenie.

Kolejnym przydatnym badaniem jest badanie elektrofizjologiczne — elektroretinogram (ERG). Polega on na pomiarze zmian czynnościowego potencjału powstającego w oku, w odpowiedzi na bodziec świetlny^{1,2,9}. Wynik ERG w przypadku osoby chorej przedstawia wygaszenie odpowiedzi z uszkodzonych fotoreceptorów w postaci obniżonej amplitudy i wydłużonego czasu latencji. Badanie pozwala obiektywnie określić stadium zaawansowania oraz postęp choroby¹⁷. Ma ponadto szczególne znaczenie, gdyż funkcja fotoreceptorów jest zwykle zmniejszona na wiele lat przed pojawieniem się objawów, w związku z czym ERG może być przydatne przy wczesnej diagnostyce schorzenia oraz w atypowym przebiegu RP¹⁸. Inne badania elektrofizjologiczne, np. elektrookulogram (EOG) nie znajduje w diagnostyce RP większego zastosowania.

Optyczna koherentna tomografia (*optical coherence tomography* — OCT) to nieinwazyjna technika oceny morfologii siatkówki. W wypadku barwnikowego zwyrodnienia OCT jest przydatna w pomiarze grubości siatkówki, oceny stanu jej warstw i wykryciu współistniejących schorzeń, w tym obrzęku plamki^{13,19}.

Obrazowanie z zastosowaniem autofluorescencji dna oka (*fundus autofluorescence* — FAF) można zastosować w ocenie postępu RP. Badanie polega na odbiorze sygnału fluorescencji pochodzącego z nabłonka barwnikowego siatkówki²⁰.

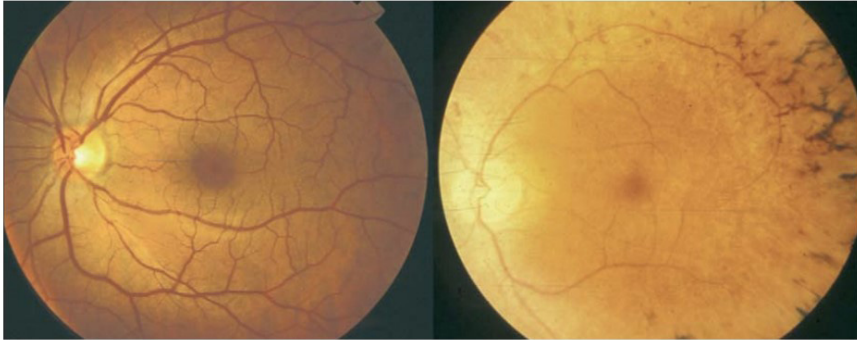
Sekwencjonowanie DNA (np. metoda Sangera i mikromacierze typu APEX) to silne narzędzie precyzyjnej diagnostyki na poziomie molekularnym. Znalazło również zastosowanie w diagnostyce barwnikowego zwyrodnienia siatkówki²¹⁻²³, szczególnie najbardziej innowacyjna metoda — sekwencjonowanie nowej generacji (Next Generation Sequencing — NGS). Ważnym czynnikiem, determinującym udział pacjentów w diagnostyce z zastosowaniem sekwencjonowania DNA, jest chęć uzyskania precyzyjnej diagnozy, co wiąże się z kwalifikacją do badań nowych metod leczenia specyficznych dla danego genu²⁴. Nie jest to jednak jedyna korzyść odnoszona z diagnostyki opartej na sekwencjonowaniu genomu. Określenie mutacji dostarcza cennych informacji na temat korelacji genotyp-fenotyp, a co się z tym wiąże, lepszego zrozumienia mechanizmu patogenezy, prognozy przebiegu choroby i doboru metod leczenia. W jednym z badań trzy osoby poddane diagnostyce molekularnej otrzymały diagnozę niezgodną z pierwotną diagnozą kliniczną, podczas gdy u pięciu probantów, informacje uzyskane metodami molekularnymi, wskazywały na inny model dziedziczenia niż sugerowany przez lekarza²². To wskazuje, że diagnostyka molekularna może stanowić kluczowym elementem prawidłowej diagnozy. NGS w porównaniu do wcześniej stosowanej metody, mikromacierzy typu APEX, umożliwia wykrycie nowych wariantów mutacji zarówno *de novo*, jak i dziedziczonych, co jest niezwykle ważne w tak heterogenicznej grupie schorzeń, jaką jest RP i było głównym powodem niskiej czułości APEX^{25,26}. Co istotne, wprowadzenie NGS obniżyło koszty oraz czasochłonność badań genetycznych w porównaniu do metody Sanger²⁷. Należy również dodać, że testy z wykorzystaniem sekwencjonowania DNA umożliwiają zarówno osobom chorym, jak i nosicielom, świadome planowanie rodziny, dobór odpowiedniej ścieżki życia oraz wczesną diagnostykę prenatalną w celu podjęcia leczenia.



Rycina 1. Fotopsje —
błyski światła w polu widzenia
[Źródło: http://okulistyka.bialystok.pl/files/shares/blysk_w_polu_widzenia.pdf]



Rycina 2. Widzenie tunelowe
[Źródło: <https://kraffeye.com/blog/tunnel-vision-peripheral-vision-loss-symptoms-causes-treatments>]



Rycina 3. Dno oka osoby zdrowej (po lewej) i pacjenta z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki (po prawej). W obrazie chorego oka widoczna jest bledość tarczy nerwu wzrokowego, osłabione tętniczki siatkówki i widocznym na obwodzie barwnikiem siatkówkowym w postaci „komórek kostnych”¹

3. Leczenie

Ze względu na ciężkość przebiegu i możliwość wystąpienia nieodwracalnej niepełnosprawności, a także dziedziczność schorzenia, nie dziwi fakt mnogości badań dążących do zidentyfikowania genów, mechanizmów patofizjologicznych, a przede wszystkim metod leczenia barwnikowego zwyrodnienia siatkówki. Jak do tej pory nie znaleziono sposobu wyleczenia, zatrzymania rozwoju, ani przywrócenia wzroku w RP. Istnieje kilka strategii terapeutycznych wśród których należy wyróżnić ochronę komórek i spowolnienie ich degeneracji, leczenie schorzeń towarzyszących oraz nowe technologie (budzące

zdecydowanie największe nadzieje) o różnych mechanizmach m. in. terapię genową czy przeszczepę komórek macierzystych. Do tej pory nie została jednak wprowadzona powszechnie żadna w pełni skuteczna metoda.

3.1. Spowolnienie degeneracji

Mimo postępu w zrozumieniu patogenezy choroby i rozwoju genetyki, RP pozostaje chorobą nieuleczalną. Ze względu na postępujący charakter podejmuje się wiele prób spowolnienia rozwoju patologii i zachowania użytecznego stopnia widzenia. Powszechnie dostępne metody można podzielić na farmakologiczne i niefarmakologiczne.

3.1.1. Metody niefarmakologiczne

Wśród tych metod należy wymienić stosowanie okularów z przyciemnianymi szklami w celu ochrony oczu przed światłem, gdyż na podstawie modeli zwierzęcych ustalono, że nadmierna ekspozycja na światło sztuczne oraz słoneczne może mieć negatywny wpływ na przebieg niektórych wariantów genetycznych²⁸. Dodatkowo, aby obniżyć światłowstręt i poprawić widzenie kontrastowe zaleca się stosowanie szkieł z żółtopomarańczowym filtrem²⁹. Pojawiły się również próby zastosowania tlenoterapii hiperbarycznej (hyperbaric oxygen — HBO) w celu spowolnienia procesu zwyrodnieniowego siatkówki³⁰. Podczas dziesięcioletniego badania dwie grupy pacjentów z RP poddawano terapii z użyciem wit. A lub HBO. Zaobserwowano, iż tlenoterapia dawała bardziej obiecujące wyniki, w tym lepiej zachowaną ostrość wzroku (80% wyjściowej ostrości u 63,3% osób stosujących HBO) i pole widzenia (31,6% badanych) oraz lepsze wyniki ERG³¹. Niestety metoda ta, jak zaznaczono w artykule, może jedynie nieznacznie spowolnić postęp choroby.

3.1.2. Metody farmakologiczne

Istnieje wiele środków farmakologicznych stosowanych w barwnikowym zwyrodnieniu siatkówki. Wśród nich można wymienić: wit. A^{32,33}, luteinę³⁴, kwas dokozaheksagenowy^{32,35}, kwas walproinowy³⁶, nilwadypinę³⁷ i sterydy³⁸. Niestety wyniki badań z zastosowaniem większości z proponowanych substancji nie wykazują ich istotnego wpływu na zahamowanie postępu choroby, a jedynie rozbieżne stwierdzenia na temat ich możliwego, pozytywnego wpływu na proces widzenia. Warto wspomnieć przy powszechnym wykorzystaniu

witaminy A w RP, iż w przypadku tej suplementacji należy kontrolować parametry wątrobowe, gęstość kości, a kobietom planującym ciążę nie zaleca się w ogóle tej metody terapii³⁹.

Próby wykorzystania kwasu walproinowego (VPA) w spowolnieniu postępu RP budzą kontrowersje. Środek ten ma hamować odpowiedź zapalną przez stymulację apoptozy komórek mikrogleju, regulację dopełniacza czy wzrost poziomu czynników neurotroficznych w oku^{40,41,42}. Autorzy jednych z badań stwierdzili istotną poprawę wzroku u osób stosujących lek, przy czym działania niepożądane nie zostały zaobserwowane⁴³. Natomiast inna grupa naukowców rozpatrując długoterminowe skutki stosowania kwasu walproinowego w badaniu retrospektywnym, zaobserwowała pogorszenie ostrości wzroku, zawężenie pola widzenia i wystąpienie niepożądanych efektów⁴⁴.

Wyniki badań na modelu zwierzęcym dowiodły, że śmierć fotoreceptorów w RP przebiega w mechanizmie apoptozy. Odkrycie to doprowadziło do sformułowania hipotezy, iż interferencja w proces apoptozy komórek światłoczułych, może spowolnić degenerację siatkówki⁴⁵. Nilwadygina, jako bloker kanałów wapniowych ma ochraniać czopki i pręciki. W przeprowadzonym badaniu lek stosowany w dawce 4 mg/dzień istotnie spowolnił zawężanie pola widzenia w porównaniu do grupy kontrolnej⁴⁶.

3.2. Perspektywy

Jak do tej pory nie odniesiono pełnego sukcesu w terapii RP. Przytoczone powyżej metody leczenia pozostawiają wiele do życzenia. Innowacyjne technologie opisane poniżej, z którymi związane są większe nadzieje, stanowią główny kierunek aktualnych, intensywnych badań. Wśród potencjalnych, przyszłych sposobów leczenia należy wyróżnić: przeszczepy komórek i tkanek siatkówki, terapie z zastosowaniem czynników neurotroficznych, implanty siatkówkowe czy terapię genową.

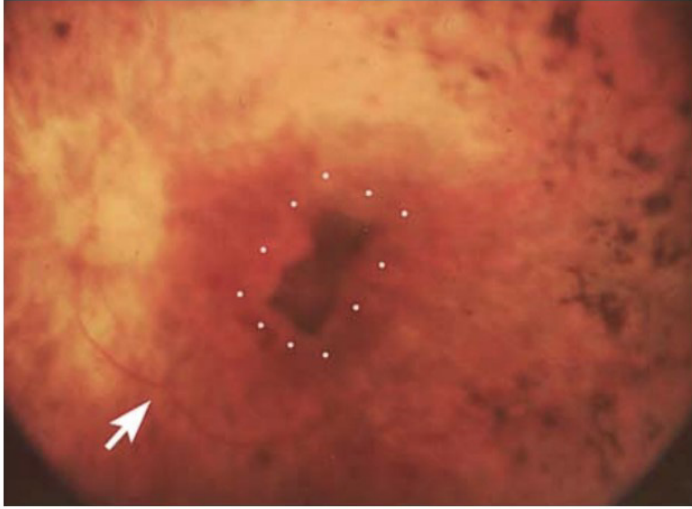
3.2.1. Przeszczep komórek lub tkanek

Duże oczekiwania stawiane są w stosunku do metod chirurgicznych, wśród których można wyróżnić przeszczepy komórek macierzystych, które zastąpiłyby funkcjonalnie uszkodzone fotoreceptory, transplantacje całych „płatów” siatkówki, jej fotoreceptorów lub warstwy barwnikowej^{47,48}.

Transplant zawierający komórki światłoczułe pobierany jest od dawcy zmarłego przy pomocy lasera excimerowego. Następnie, po odpowiedniej

obróbce, tkanka zostaje umieszczona w przestrzeni podsiatkówkowej za pomocą technik witreoretinalnej chirurgii podplamkowej. W trakcie 12-miesięcznej obserwacji udowodniono, że przeżycie przeszczepu komórek światłoczułych jest możliwe (choć nie jest to przeżywalność całkowita) i nie wywołuje odpowiedzi immunologicznej w organizmie biorcy przy zaniechaniu immunosupresji. W badaniu nie zaobserwowano poprawy widzenia, ani spowolnienia jego dalszej utraty, co być może związane jest z tym, że przeszczepione fotoreceptory nie organizują się właściwie w siatkówce i rzadko tworzą funkcjonalne synapsy⁴⁸. Większy potencjał zdaje się wykazywać przeszczep nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), który w modelu zwierzęcym przywrócił odpowiedź wzrokową w mózgu⁴⁷, a u pacjenta spowodował subiektywną i obiektywną poprawę wzroku (rycina 4.)⁴⁹.

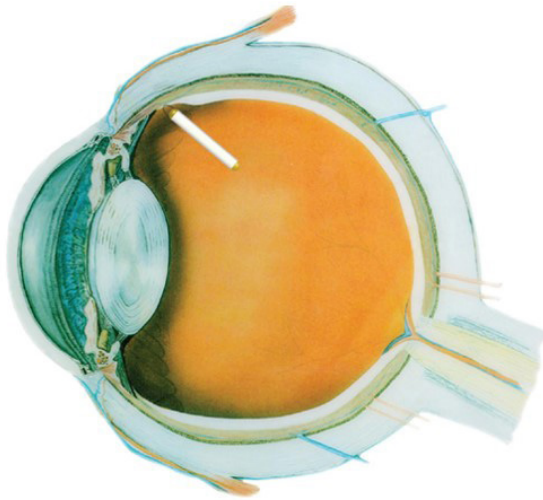
Aktualne trendy w transplantomologii, w leczeniu barwnikowym zwyrodnieniu siatkówki, skupiają się na komórkach macierzystych, a szczególnie mezenchymalnych komórkach macierzystych szpiku kostnego (komórki samoodnawiające się i mające zdolność różnicowania w wiele linii komórkowych, w tym do komórek podobnych do fotoreceptorów) oraz indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (sztucznie uzyskanych od pacjentów, mogących różnicować się do fotoreceptorów). Mechanizmy działania komórek macierzystych w chorobach zwyrodnieniowych siatkówki polegają na: (1) zastępowaniu uszkodzonych komórek zdrowymi komórkami macierzystymi; (2) wydzielaniu przez komórki macierzyste czynników troficznych wspomagających przeżycie fotoreceptorów; (3) ochronie naczyń krwionośnych siatkówki przez aktywację genów antyapoptotycznych; (4) promocji nowych połączeń synaptycznych⁵⁰. Jednak wśród licznych badań brakuje wyników przedstawiających konkretne, pozytywne efekty terapii⁵¹. Jedno z badań sugerowało konieczność wstępnej stymulacji różnicowania komórek przed przeszczepem, w celu uzyskania pożądaných linii komórkowych, mających zastąpić zdegenerowane fotoreceptory⁵². Zaobserwowana w innym badaniu subiektywna poprawa jakości życia po przeszczepie komórek macierzystych, nie utrzymała się do roku po zabiegu⁵³. Chociaż przedstawiona powyżej strategia jest technologicznie ciekawa, daleko jej jeszcze do praktycznego zastosowania w najbliższej przyszłości.



Rycina 4. Obraz dna oka dwa tygodnie po przeszczepie siatkówki wraz z nabłonkiem barwnikowym. Obszar przeszczepu zaznaczony białymi kropkami ⁴⁹

3.2.2. Czynniki neurotroficzne

Kilka czynników wzrostu, w tym przede wszystkim rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF), wykazało w modelach zwierzęcych skuteczność w ochronie fotoreceptorów przed degeneracją⁵⁴. Krótki czas półtrwania oraz ryzyko związane z powtarzającymi się iniekcjami do ciała szklanego, poskutkowały zaprojektowaniem wewnątrzgałkowego implantu CNTF w postaci transfekowanych odpowiednim genem komórek nabłonka barwnikowego, które następnie umieszczono w kapsułkach i wszczepiono do ciała szklanego (rycina 5.). Mimo, że pierwotnie wyniki badań klinicznych zdają się być optymistyczne⁵⁵, głębsza analiza nie wskazuje na korzyści terapeutyczne wynikające z zastosowania CNTF, który w wysokich dawkach może powodować wręcz skutki odwrotne — pogorszenie pola widzenia ^{56,57}.



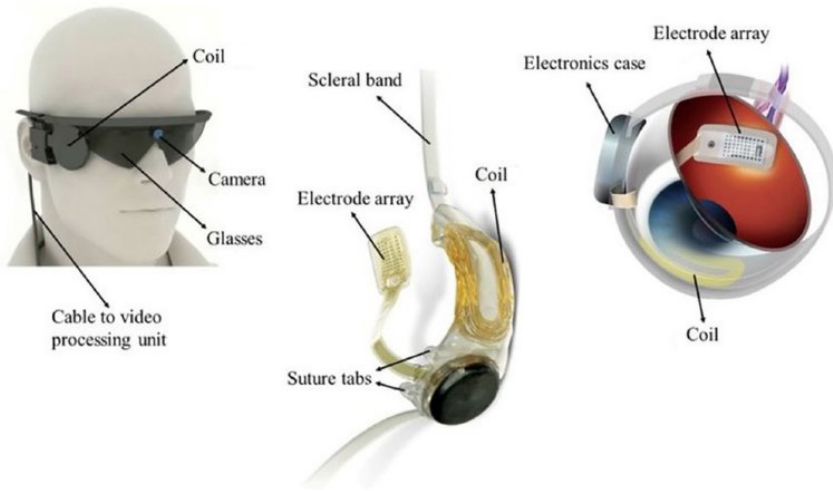
Rycina 5. Przykładowy wygląd oraz umiejscowienie implantu zawierającego CNTF
 [Źródło: <https://www.retinalphysician.com/issues/2011/october-2011/growth-factor-therapy-for-retinal-neuroprotectioj>]

3.2.3. Implanty siatkówkowe

Elektroniczne implanty, w porównaniu do znacznej części proponowanych terapii, posiadają tę zaletę, że mogą być wykorzystane u pacjentów, w końcowym stadium schorzenia z niewielką lub żadną percepcją światła. Wśród kilku firm prowadzących projekty badawcze nad takimi protezami, na największą uwagę zasługują Second Sight z projektem implantu nasiatkówkowego Argus II w Stanach Zjednoczonych oraz Retina Implant AG z siedzibą w Niemczech i ich projekt implantu podsiatkówkowego Alpha AMS. Oba zaproponowane urządzenia stymulują położone wewnątrz od fotoreceptorów warstwy siatkówki, dlatego ważna jest zachowana funkcjonalność tych struktur w przebiegu RP.

Pierwszy z projektów proponuje urządzenie składające się z wewnątrzgałkowego implantu w formie płytki z 60 elektrodami i anteny oraz części zewnętrznej: okularów z kamerą, jednostki przetwarzającej obraz (VPU, *Visual Processing Unit*) kabla i baterii (rycina 6.). Obraz zarejestrowany przez kamerę jest przekazywany do płytki z elektrodami i pobudza położone wewnątrz komórki zwojowe siatkówki⁵⁸. Implant nie przywraca pełnej jakości wzroku, ale umożliwia poprawę jakości życia i funkcjonalności, co wykazano w testach. Pacjenci po wszczępieniu urządzenia radzili sobie statystycznie lepiej

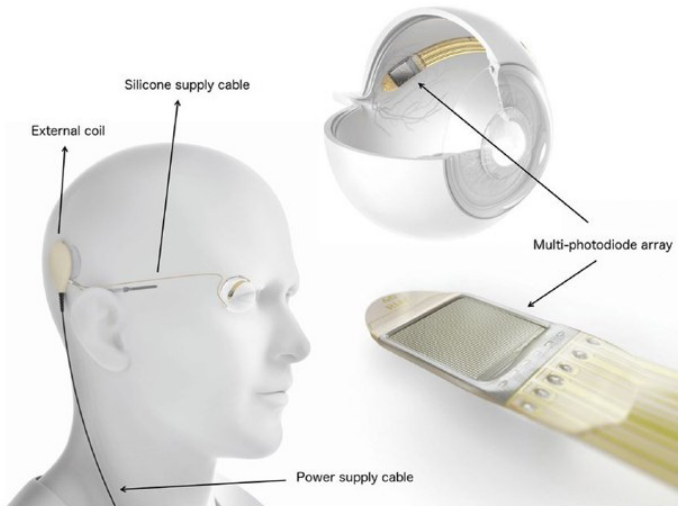
z lokalizacją obiektów, rozpoznawaniem kierunku ruchu i wypadali lepiej w testach ostrości wzroku^{58,59}. Z badań klinicznych wynika, iż jest to metoda względnie bezpieczna. W ciągu 5 lat od wprowadzenia implantu 18/30 pacjentów nie doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych. Wśród pozostałych doszło do 24 takich zdarzeń, z czego tylko jedno nie było możliwe do wyleczenia tradycyjnym podejściem okulistycznym i wymagało usunięcia urządzenia. Najczęściej pojawiały się: nadżerki spojówki (4 pacjentów), hipotonia (4 pacjentów), rozejście się spojówki (3 pacjentów) i podejrzenie zapalenia wnętrza gałki ocznej (3 pacjentów)⁵⁹.



Rycina 6. Implant nasiatkówkowy Argus II firmy Second Sight⁵⁹

Urządzenie firmy Retina Implant AG skonstruowane jest z mikroczipa o wymiarach $4.0 \text{ mm} \times 3.2 \text{ mm} \times 70 \text{ }\mu\text{m}$, zawierającego 1600 pikseli. Każda komórka pikselowa o wymiarze $70 \times 70 \text{ }\mu\text{m}$ zawiera fotodiodę, wzmacniacz i elektrodę stymulującą. Urządzenie łączy się następnie za pomocą przewodu z cewką indukcyjną w przestrzeni zausznej. Druga cewka (zewnętrzna) odpowiada za zasilanie urządzenia z baterii i przekazywanie informacji o parametrach obrazu (rycina 7.). Czip umieszcza się podsiatkówkowo, a każda komórka pikselowa pobudza sąsiadującą komórkę dwubiegunową w zależności od natężenia światła zmierzonego przez fotodiodę, pomijając w tym procesie uszkodzone fotoreceptory. W badaniach zaobserwowano lepszą percepcję i lokalizację światła, polepszenie zdolności lokalizacji przedmiotów oraz poprawę jakości życia. Podczas 12-miesięcznego okresu

obserwacji zgłoszono zdarzenia niepożądane u 4 z 12 pacjentów w tym: przesunięcie implantu (2 przypadki), rozejście się/ erozja spojówki (4 przypadki), ból wokół cewki (1 przypadek), konieczność uzupełnienia oleju silikonowego (1 przypadek). Większość zdarzeń niepożądanych miała przebieg łagodny do umiarkowanego i łatwo poddawała się próbom leczenia⁶⁰.



Rycina 7. Implant podsiatkówkowy Alpha AMS marki Retina Implant AG ⁷⁸

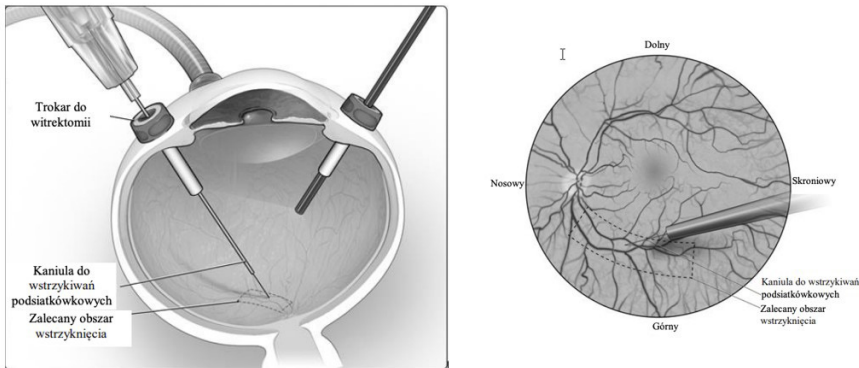
3.2.4. Terapia genowa

Terapia genowa to metoda leczenia przyczynowego, a więc taka, która wydawałaby się najbardziej pożądana. Strategia leczenia zależy od mutacji. Jeżeli zwyrodnienie jest dziedziczone dominująco, to główne strategie skupiają się na wyciszeniu nieprawidłowej wersji genu, która zwykle powoduje zmiany w procesie transkrypcji sekwencji aminokwasów i toksyczność końcowej proteiny, tak by prawidłowa wersja mogła ulegać ekspresji bez zakłóceń. W tym celu próbuje się wykorzystać m.in. rybozomy oraz zjawisko interferencji RNA (RNAi)^{61,62}. Aktualnie badania tego typu prowadzone są na modelach zwierzęcych. Zaproponowane w tej strategii metody leczenia mogą być stosowane niezależnie od wariantu zmutowanego genu, co przy heterogeniczności barwnikowego zwyrodnienia siatkówki jest wysoce korzystne.

Większy postęp zdają się wykazywać badania nad leczeniem RP dziedzicznego autosomalnie recesywnie. W tym wypadku terapia polega na

wprowadzeniu prawidłowej kopii genu do chorej tkanki i komórek, w celu indukcji syntezy poprawnego białka. To podejście wymaga skutecznego genotypowania w celu identyfikacji genów docelowych. Jako wektor materiału genetycznego wykorzystuje się wirusy np. adenowirusy, lentiwirusy czy AAV (wirusy związane z adenowirusami). Preparaty podawane są w formie zastrzyku do ciała szklistego lub podsiatkówkowo (rycina 8.). Luxturna to preparat uzyskiwany metodą rekombinacji, który wykorzystuje kapsyd wirusa AAV2 jako nośnik cDNA ludzkiego białka nabłonka barwnikowego siatkówki (hRPE65). W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby potwierdzono skuteczność preparatu (pacjenci wykazywali poprawę pola widzenia, wrażliwości na światło i zdolności nawigacyjnych w słabym oświetleniu). Nie zaobserwowano poważnych, negatywnych skutków związanych z zastosowaniem preparatu⁶³. Wyniki te doprowadziły do zatwierdzenia produktu przez Europejską Agencję Leków. Terapia ta nie jest jednak refundowana w Polsce, a wysokie koszty (cena preparatu dla jednego oka wynosi około 425 000\$) zdają się być niemiarodajne w stosunku do obserwowanych rezultatów⁶⁴. Nie istnieją jeszcze dane na temat długotrwałości efektu terapii. Badania kliniczne terapii genowych ukierunkowanych na inne mutacje są w trakcie^{65,66}.

Pomimo tych początkowych postępów, terapia genowa nie jest doskonała i wymaga ulepszeń, zanim będzie mogła być szeroko zastosowana. Pomijając niepewność co do trwałości korzyści klinicznych, należy wspomnieć o innych wadach tej terapii. Pierwszy problem stanowią wektory. Wykorzystanie AAV wiąże się z wysokim profilem bezpieczeństwa, lecz małą możliwością przenoszenia materiału genetycznego. Natomiast lentiwirusy mogą przenosić znacznie większy ładunek, jednak ich zastosowanie stwarza ryzyko integracji DNA wirusa z genomem gospodarza. Inne wyzwania stanowi heterogeniczność pacjentów z RP, jak wspomniano na początku artykułu, nawet 40-55% mutacji jest niemożliwa do klasyfikacji. Zróznicowanie genetyczne utrudnia rozpowszechnienie na skalę światową i wiąże się z wysokimi kosztami finansowymi zindywidualizowanych form leczenia. Należy też wspomnieć, że terapia ta jest skuteczna we wczesnych stadiach choroby, a więc gdy nie doszło jeszcze do utraty znaczącej liczby fotoreceptorów, co dodatkowo ogranicza liczbę potencjalnych beneficjentów terapii genowej⁶⁷.



Rycina 8. Wprowadzenie i umiejscowienie kaniuli do wstrzyknięć podsiatkówkowych. [Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_pl.pdf]

3.3. Leczenie powikłań

Jak wspomniano we wstępie, u pacjentów z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki mogą pojawić się inne schorzenia okulistyczne, które dodatkowo pogarszają widzenie. Najczęściej u osób chorych pojawia się zaćma, obrzęk plamki i krótkowzroczność. Leczenie schorzeń powiązanych daje możliwość zachowania części funkcjonalnego widzenia, ale wiąże się z pewną niechęcią lekarzy do ingerencji w zmienione chorobowo struktury oczu, z obawy przed nieprzewidywalnością efektu.

Usunięcie zaćmy u osób chorych na RP stwarza zwiększone ryzyko powikłań okołozabiegowych takich jak zmętnienie torebki tylnej, niewydolność obwódki czy skurcz torebki przedniej^{68,69}. Udowodniono jednak, że operacja jest bezpieczna i skuteczna — powoduje poprawę wzroku u 89% pacjentów. Nie wykazano też związku szybszej progresji choroby z przejściem operacji⁷⁰. Również zabieg witrektomii z powodu otworu w plamce, wykonany w sposób standardowy, może przyczynić się do poprawy jakości widzenia u chorych bez wystąpienia powikłań⁷¹.

Osoby chorujące na RP oraz prowadzący ich okuliści powinni kontrolować pojawiające się powikłania i rozważyć próby ich leczenia, nawet w zaawansowanym stadium RP, gdyż dają one realne szanse na poprawę widzenia. U chorych należy zachować ostrożność w trakcie wykonywania procedury zabiegowej i zwrócić szczególną uwagę na okres obserwacji pooperacyjnej.

4. Postępowanie z pacjentem niewidomy

W jednym z badań zaobserwowano, iż część pacjentów bardziej obawia się utraty niezależności niż utraty wzroku⁷². Chorym, na dzień dzisiejszy, najczęściej oferuje się pomoc w zakresie psychologicznym i funkcjonalnych w celu przystosowania do życia w ślepotcie. W przestrzeni publicznej można spotkać sygnalizacje dźwiękowe, płyty “BRAJL” i kontrastowe oznaczenia punktów strategicznych. Powszechne w zaawansowanym stadium choroby jest stosowanie białych lasek, które występują w wersji wyposażonej w wykrywacz przeszkód. Rozwój technologii w postaci m.in. syntezatorów mowy, oprogramowań urządzeń elektronicznych, okularów informujących o stanie otoczenia przyczynił się do ułatwienia funkcjonowania osób niewidomych. Niepełnosprawni mają dostęp do specjalnych szkół, kursów oraz treningów mobilności, co ma ułatwić funkcjonowanie w społeczeństwie⁷³.

Należy również wspomnieć o istocie wsparcia i terapii psychologicznej, gdyż udowodniono, że fluktuacyjne zmiany jakości widzenia, postęp choroby i utrata wzroku wraz z wiekiem istotnie przyczyniają się do pogorszenia społecznienia oraz stanu psycho-emocjonalnego pacjentów z RP⁷⁴⁻⁷⁶. Zaobserwowano, że stres oraz natłok obowiązków może powodować tymczasowe pogorszenie zdolności widzenia. Osoby z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki, jako osoby z niepełnosprawnością, wypracowały wiele technik psychicznego radzenia sobie z chorobą. Najczęstszym zaobserwowanym sposobem jest śmiech i humor. Wśród innych strategii należy wspomnieć o skupianiu swojej uwagi na ważnych celach do osiągnięcia, czerpaniu radości z czynności, które jeszcze można wykonywać, poszukiwaniu informacji o nowych metodach leczenia, próbach zachowania niezależności oraz myśleniu “zawsze mogło być gorzej” czy “ludziom przytrafiają się gorsze rzeczy”⁷². Wśród osób niewidomych pojawia się przeświadczenie, że otoczenie nie jest w stanie zrozumieć, jak to jest funkcjonować w ślepotcie i być zależnym od innych. Pomocny może okazać się kontakt z innymi osobami cierpiącymi na degenerację siatkówki. Taką możliwość daje platforma znana jako RP list (<http://www.dixonvision.com/rplist/>), dzięki której osoby ze zwyrodnieniem siatkówki, ich rodzina oraz lekarze mogą nie tylko wymieniać się informacjami na temat potencjalnych metod leczenia, typowych objawów, sposobów radzenia sobie z chorobą oraz funkcjonowania w życiu codziennym, ale również stanowić istotne wsparcie psychologiczne. Lekarze prowadzący osoby z RP powinni być świadomi różnorodności potrzeb pacjentów oraz konieczności multidyscyplinarnego podejścia do tematu choroby.

5. Wnioski

Przytoczone w powyższej pracy badania pokazują, że do tej pory nie ma skutecznego, przyczynowo-skutkowego sposobu leczenia barwnikowego zwyrodnienia siatkówki. Jest to zdecydowanie temat, któremu w świecie nauki poświęca się wiele uwagi, ze względu na dziedziczność oraz ciężkość przebiegu choroby. Dalsze badania zapewne będą skupiały się na sklasyfikowaniu pozostałych mutacji przyczyniających się do rozwoju schorzenia, zrozumieniu molekularnych podstaw procesów degeneracji fotoreceptorów, a przede wszystkim na dalszych poszukiwaniach terapii przynoszących zadowalające efekty.

Dowodem na szerokie zainteresowanie problematyką RP jest uzyskanie przez Katedrę i Zakład Fizjologii Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach grantu Narodowego Centrum Nauki POLS na projekt o akronimie Proteo-Retina. Skupia się on na badaniach nowych strategii terapeutycznych w dziedzicznych dystrofiach siatkówki. Hipotezę badania stanowi teoria, że chociaż w patogenezie zwyrodnień siatkówki znaczenie mają różne geny, mogą one mieć wspólne interakcje z białkami, które stałyby się jednym z celów leczenia, co umożliwiłoby zaproponowanie nowatorskiego leczenia wspólnego dla mutacji różnych genów⁷⁷.

Na dzień dzisiejszy postępowanie z pacjentem powinno się skupić na rzetelnej informacji dotyczącej podłoża choroby, przebiegu oraz perspektyw. Warto wykonać badania genetyczne w celu określenia mutacji oraz sposobu jej dziedziczenia, co jest istotne w celu świadomego planowania rodziny oraz udziału w genowo-specyficznych badaniach terapii eksperymentalnych. Powinno rozważyć się suplementację wspomnianymi w artykule, powszechnie dostępnymi środkami farmakologicznymi, które mogą spowolnić degenerację oraz zadbać o higienę wzroku. Należy pamiętać o holistycznym podejściu do pacjenta, nie zapominając o aspektach psychologicznych i społecznych. W razie wystąpienia towarzyszących schorzeń okulistycznych trzeba poważnie rozważyć możliwość ich leczenia.

Wykorzystanie na szeroką skalę terapii przytoczonych w podrozdziale 3.2. wymaga jeszcze dalszych badań, udoskonaleń oraz potwierdzenia efektów na większej liczbie pacjentów. Bliższe wykorzystaniu w przyszłości zdają się być metody zapobiegające degeneracji komórek. Nie można jednak zapominać o osobach u których już doszło do znacznego uszkodzenia siatkówki i poszukiwaniu sposobu przywrócenia im wzroku. Do dnia dzisiejszego medycyna pozostaje bezsilna wobec najczęściej występującej, dziedzicznej przyczyny

ślepoty jaką jest barwnikowe zwyrodnienie siatkówki. Najbliższa dekada może okazać się decydująca w rozwoju wiedzy i technik leczenia RP.

Referencje

1. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *The Lancet*. 2006;368(9549):1795-1809. doi:10.1016/s0140-6736(06)69740-7
2. Haim M. The epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2002;80:1-34. doi:10.1046/j.1395-3907.2002.00001.x
3. Wang DY, Chan WM, Tam POS, et al. Gene mutations in retinitis pigmentosa and their clinical implications. *Clinica Chimica Acta*. 2005;351(1-2):5-16. doi:10.1016/j.cccn.2004.08.004
4. Mansergh FC, Millington-Ward S, Kennan A, et al. Retinitis Pigmentosa and Progressive Sensorineural Hearing Loss Caused by a C12258A Mutation in the Mitochondrial MTT2 Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;64(4):971-985. doi:10.1086/302344
5. Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP. Digenic Retinitis Pigmentosa Due to Mutations at the Unlinked Peripherin/ RDS and ROM1 Loci. *Science*. 1994;264(5165):1604-1608. doi:10.1126/science.8202715
6. Wright AF, Chakarova CF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nat Rev Genet*. 2010;11(4):273-284. doi:10.1038/nrg2717
7. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2010;29(5):335-375. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.03.004
8. Chang S, Vaccarella L, Olatunji S, Cebulla C, Christoforidis J. Diagnostic Challenges in Retinitis Pigmentosa: Genotypic Multiplicity and Phenotypic Variability. *CG*. 2011;12(4):267-275. doi:10.2174/138920211795860116

9. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1). doi:10.1186/1750-1172-1-40
10. Heckenlively JR, Yoser SL, Friedman LH, Oversier JJ. Clinical Findings and Common Symptoms in Retinitis Pigmentosa. *American Journal of Ophthalmology.* 1988;105(5):504-511. doi:10.1016/0002-9394(88)90242-5
11. Hendriks M, Verhoeven VJM, Buitendijk GHS, et al. Development of Refractive Errors—What Can We Learn From Inherited Retinal Dystrophies? *American Journal of Ophthalmology.* 2017;182:81-89. doi:10.1016/j.ajo.2017.07.008
12. Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, et al. Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(5):2534. doi:10.1167/iovs.17-21612
13. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology.* 2008;92(8):1065-1068. doi:10.1136/bjo.2008.138560
14. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2018;66:157-186. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.03.005
15. Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y, et al. Vitreous cysts in patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* 2015;59(6):373-377. doi:10.1007/s10384-015-0405-1
16. Liu X, Li J, Lin S, et al. Evaluation of the genetic association between early-onset primary angle-closure glaucoma and retinitis pigmentosa. *Experimental Eye Research.* 2020;197:108118. doi:10.1016/j.exer.2020.108118
17. Iannaccone A, Rispoli E, Vingolo EM, et al. Correlation between Goldmann perimetry and maximal electroretinogram response in retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol.* 1995;90(2):129-142. doi:10.1007/bf01203333
18. Hood DC, Holopigian K, Greenstein V, et al. Assessment of local retinal function in patients with retinitis pigmentosa using the multi-focal ERG technique. *Vision Research.* 1998;38(1):163-179. doi:10.1016/s0042-6989(97)00143-0

19. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. The Association between Visual Acuity and Central Retinal Thickness in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(9):3349. doi:10.1167/iovs.04-1383
20. Keilhauer CN, Delori FC. Near-Infrared Autofluorescence Imaging of the Fundus: Visualization of Ocular Melanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(8):3556. doi:10.1167/iovs.06-0122
21. Neveling K, Collin RWJ, Gilissen C, et al. Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. *Hum Mutat.* 2012;33(6):963-972. doi:10.1002/humu.22045
22. Ge Z, Bowles K, Goetz K, et al. NGS-based Molecular diagnosis of 105 eyeGENE® probands with Retinitis Pigmentosa. *Sci Rep.* 2015;5(1). doi:10.1038/srep18287
23. Salmaninejad A, Motae J, Farjami M, Alimardani M, Esmacilie A, Pasdar A. Next-generation sequencing and its application in diagnosis of retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Genetics.* 2019;40(5):393-402. doi:10.1080/13816810.2019.1675178
24. Petrs-Silva H, Linden R. Advances in gene therapy technologies to treat retinitis pigmentosa. *OPHTH.* Published online December 2013:127. doi:10.2147/opth.s38041
25. Wang F, Wang H, Tuan HF, et al. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. *Hum Genet.* 2013;133(3):331-345. doi:10.1007/s00439-013-1381-5
26. van Huet RA, Pierrache LH, Meester-Smoor MA, et al. The efficacy of microarray screening for autosomal recessive retinitis pigmentosa in routine clinical practice. *Mol Vis.* 2015;21:461-476. Published 2015 Apr 28.
27. Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2015;24(1):2-5. doi:10.1038/ejhg.2015.226
28. Wang M, Lam TT, Tso MOM, Naash MI. Expression of a mutant opsin gene increases the susceptibility of the retina to light damage. *Vis Neurosci.* 1997;14(1):55-62. doi:10.1017/s0952523800008750

29. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1). doi:10.1186/1750-1172-1-40
30. Oguz H, Sobaci G. The Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology.* 2008;53(2):112-120. doi:10.1016/j.survophthal.2007.12.002
31. Vingolo EM, Rocco M, Grenga P, Salvatore S, Pelaia P. Slowing the degenerative process, long lasting effect of hyperbaric oxygen therapy in retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;246(1):93-98. doi:10.1007/s00417-007-0652-z
32. Rayapudi S, Schwartz SG, Wang X, Chavis P. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Published online December 19, 2013. doi:10.1002/14651858.cd008428.pub2
33. Berson EL, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Gaudio AR, Sandberg MA. Association of Vitamin A Supplementation With Disease Course in Children With Retinitis Pigmentosa. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(5):490. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.0590
34. Clinical Trial of Lutein in Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Vitamin A. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(4):403. doi:10.1001/archophthalmol.2010.32
35. Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, Fish GE, Spencer R, Birch DG. A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. *American Journal of Ophthalmology.* 2004;137(4):704-718. doi:10.1016/j.ajo.2003.10.045
36. Clemson CM, Tzekov R, Krebs M, Checchi JM, Bigelow C, Kauschal S. Therapeutic potential of valproic acid for retinitis pigmentosa. *British Journal of Ophthalmology.* 2010;95(1):89-93. doi:10.1136/bjo.2009.175356
37. Takeuchi K, Nakazawa M, Mizukoshi S. Systemic administration of nilvadipine delays photoreceptor degeneration of heterozygous retinal degeneration slow (rds) mouse. *Experimental Eye Research.* 2008;86(1):60-69. doi:10.1016/j.exer.2007.09.008

38. Scorolli L. Treatment of Cystoid Macular Edema in Retinitis Pigmentosa With Intravitreal Triamcinolone. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(6):759. doi:10.1001/archophth.125.6.759
39. Krasodomska K, Lubiński W. Postępowanie w zwyrodnieniu barwnikowym siatkówki – przegląd piśmiennictwa. *Pomeranian J Life Sci.* 2017;63(3). doi:10.21164/pomjlifesci.279
40. Monti B, Polazzi E, Contestabile A. Biochemical, Molecular and Epigenetic Mechanisms of Valproic Acid Neuroprotection. *CMP.* 2009;2(1):95-109. doi:10.2174/1874467210902010095
41. Yasuda S, Liang MH, Marinova Z, Yahyavi A, Chuang DM. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol Psychiatry.* 2007;14(1):51-59. doi:10.1038/sj.mp.4002099
42. Noorwez SM, Ostrov DA, McDowell JH, Krebs MP, Kaushal S. A High-Throughput Screening Method for Small-Molecule Pharmacologic Chaperones of Misfolded Rhodopsin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(7):3224. doi:10.1167/iovs.07-1539
43. Iraha S, Hirami Y, Ota S, et al. Efficacy of valproic acid for retinitis pigmentosa patients: a pilot study. *OPHTH.* 2016;Volume 10:1375-1384. doi:10.2147/opth.s109995
44. Bhalla S, Joshi D, Bhullar S, Kasuga D, Park Y, Kay CN. Long-term follow-up for efficacy and safety of treatment of retinitis pigmentosa with valproic acid. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(7):895-899. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303084
45. Portera-Cailliau C, Sung CH, Nathans J, Adler R. Apoptotic photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1994;91(3):974-978. doi:10.1073/pnas.91.3.974
46. Nakazawa M, Ohguro H, Takeuchi K, Miyagawa Y, Ito T, Metoki T. Effect of Nilvadipine on Central Visual Field in Retinitis Pigmentosa: A 30-Month Clinical Trial. *Ophthalmologica.* 2011;225(2):120-126. doi:10.1159/000320500
47. Woch G, Aramant RB, Seiler MJ, Sagdullaev BT, McCall MA. Retinal transplants restore visually evoked responses in rats with

- photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(7):1669-1676.
48. Berger AS, Tezel TH, Del Priore LV, Kaplan HJ. Photoreceptor transplantation in retinitis pigmentosa: short-term follow-up. *Ophthalmology.* 2003;110(2):383-391. doi:10.1016/s0161-6420(02)01738-4
49. Radtke ND. Vision Change After Sheet Transplant of Fetal Retina With Retinal Pigment Epithelium to a Patient With Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(8):1159. doi:10.1001/archophth.122.8.1159
50. He Y, Zhang Y, Liu X, et al. Recent Advances of Stem Cell Therapy for Retinitis Pigmentosa. *IJMS.* 2014;15(8):14456-14474. doi:10.3390/ijms150814456
51. Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hereditary retinal dystrophy: a phase I trial. *Retina.* 2011;31(6):1207-1214. doi:10.1097/iae.0b013e3181f9c24253
52. Canola K, Ange'nieux B, Tekaya M, et al. Retinal Stem Cells Transplanted into Models of Late Stages of Retinitis Pigmentosa Preferentially Adopt a Glial or a Retinal Ganglion Cell Fate. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):446. doi:10.1167/iov.06-0190
53. Siqueira RC, Messias A, Messias K, et al. Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell -clinical trial). *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1). doi:10.1186/s13287-015-0020-6
54. Lipinski DM, Barnard AR, Singh MS, et al. CNTF Gene Therapy Confers Lifelong Neuroprotection in a Mouse Model of Human Retinitis Pigmentosa. *Molecular Therapy.* 2015;23(8):1308-1319. doi:10.1038/mt.2015.68
55. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: Phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2006;103(10):3896-3901. doi:10.1073/pnas.0600236103

56. Birch DG, Weleber RG, Duncan JL, Jaffe GJ, Tao W. Randomized Trial of Ciliary Neurotrophic Factor Delivered by Encapsulated Cell Intraocular Implants for Retinitis Pigmentosa. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;156(2):283-292.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.03.021
57. Birch DG, Bennett LD, Duncan JL, Weleber RG, Pennesi ME. Long-term Follow-up of Patients With Retinitis Pigmentosa Receiving Intraocular Ciliary Neurotrophic Factor Implants. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;170:10-14. doi:10.1016/j.ajo.2016.07.013
58. Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, et al. Interim Results from the International Trial of Second Sight's Visual Prosthesis. *Ophthalmology*. 2012;119(4):779-788. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.028
59. da Cruz L, Dorn JD, Humayun MS, et al. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2248-2254. doi:10.1016/j.ophtha.2016.06.049
60. Stingl K, Schippert R, Bartz-Schmidt KU, et al. Interim Results of a Multicenter Trial with the New Electronic Subretinal Implant Alpha AMS in 15 Patients Blind from Inherited Retinal Degenerations. *Front Neurosci*. 2017;11. doi:10.3389/fnins.2017.00445
61. Gorbatyuk M, Justilien V, Liu J, Hauswirth WW, Lewin AS. Preservation of photoreceptor morphology and function in P23H rats using an allele independent ribozyme. *Experimental Eye Research*. 2007;84(1):44-52. doi:10.1016/j.exer.2006.08.014
62. Cashman SM, Binkley EA, Kumar-Singh R. Towards mutation-independent silencing of genes involved in retinal degeneration by RNA interference. *Gene Ther*. 2005;12(15):1223-1228. doi:10.1038/sj.gt.3302512
63. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;390(10097):849-860. doi:10.1016/s0140-6736(17)31868-8

64. Johnson S, Buessing M, O'Connell T, Pitluck S, Ciulla TA. Cost-effectiveness of Voretigene Neparvovec-rzyl vs Standard Care for RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(10):1115. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.2512
65. Conlon TJ, Deng WT, Erger K, et al. Preclinical Potency and Safety Studies of an AAV2-Mediated Gene Therapy Vector for the Treatment of MERTK Associated Retinitis Pigmentosa. *Human Gene Therapy Clinical Development.* 2013;24(1):23-28. doi:10.1089/humc.2013.037
66. Beltran WA, Cideciyan AV, Lewin AS, et al. Gene therapy rescues photoreceptor blindness in dogs and paves the way for treating human X-linked retinitis pigmentosa. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012;109(6):2132-2137. doi:10.1073/pnas.1118847109
67. Thompson DA, Ali RR, Banin E, et al. Advancing Therapeutic Strategies for Inherited Retinal Degeneration: Recommendations From the Monaciano Symposium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2015;56(2):918-931. doi:10.1167/iovs.14-16049
68. Dikopf MS, Chow CC, Mieler WF, Tu EY. Cataract extraction outcomes and the prevalence of zonular insufficiency in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):82-88.e2. doi:10.1016/j.ajo.2013.02.002
69. Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y, et al. Factors Affecting Visual Acuity after Cataract Surgery in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology.* 2015;122(5):903-908. doi:10.1016/j.optha.2014.12.003
70. De Rojas JO, Schuerch K, Mathews PM, et al. Evaluating Structural Progression of Retinitis Pigmentosa After Cataract Surgery. *American Journal of Ophthalmology.* 2017;180:117-123. doi:10.1016/j.ajo.2017.05.026
71. Nowosielska A. Vitrectomy for macular lesions in eyes with retinitis pigmentosa. *ko.* 2018;2018(3):155-158. doi:10.5114/ko.2018.81098

72. Bittner AK, Edwards L, George M. Coping strategies to manage stress related to vision loss and fluctuations in retinitis pigmentosa. *Optometry - Journal of the American Optometric Association*. 2010;81(9):461-468. doi:10.1016/j.optm.2010.03.006
73. Herse P. Retinitis pigmentosa: visual function and multidisciplinary management. *Clinical and Experimental Optometry*. 2005;88(5):335-350. doi:10.1111/j.1444-0938.2005.tb06717.x
74. Nemshick LA, Vernon McC, Ludman F. The Impact of Retinitis Pigmentosa on Young Adults: Psychological, Educational, Vocational and Social Considerations. *Journal of Visual Impairment & Blindness*. 1986;80(7):859-862. doi:10.1177/0145482x8608000711
75. Moschos M, Chatzirallis A, Chatziralli I. Psychological Aspects and Depression in Patients with Retinitis Pigmentosa. *European Journal of Ophthalmology*. 2015;25(5):459-462. doi:10.5301/ejo.5000590
76. Jangra D, Ganesh A, Thackray R, et al. Psychosocial Adjustment to Visual Loss in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmic Genetics*. 2007;28(1):25-30. doi:10.1080/13816810701201930
77. Katedra i Zakład Fizjologii. *Fizjologia.sum.edu.pl*. <http://fizjologia.sum.edu.pl/?r=artykul/view&id=124>. Published 2022. Accessed March 10, 2022
78. Bloch E, Luo Y, da Cruz L. Advances in retinal prosthesis systems. *Ophthalmol Eye Dis*. 2019;11:251584141881750. doi:10.1177/2515841418817501

POSŁOWIE

To już siódmy tom serii poświęconej innowacjom medycznym redagowanym przez Jakuba Kuffla i Piotra Lewandowskiego, studentów Koła Naukowego im. prof. Zbigniewa Religi Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Gratuluję Redaktorom oraz Autorom – to również studenci. Inicjatywa Jakuba i Piotra, wyzwanie, które postawili w czasie pandemii, przetrwała próbę czasu. Wspólnie z innymi studentami udowodnili, że można napisać i samodzielnie wydać poważną pozycję książkową, która zaczyna się dzisiaj ale zagląda w przyszłość – ten czas w którym podejmą swoją aktywność zawodową. Czy możemy sobie wyobrazić lepiej przygotowanego absolwenta, lekarza, który nie tylko zdobył kompetencje zawodowe ale poznał również naukowe osiągnięcia światowe w wielu dziedzinach medycyny oraz technologii medyczne przyszłości?

W tym tomie poznaliśmy osiągnięcia leczenia zwyrodnienia siatkówki (terapię farmakologiczną, metody obejmujące czynniki neurotroficzne, przeszczepy, implanty siatkówki czy terapię genową). Dzielimy z autorami nadzieję, że również rozpoczęty w SUM projekt ProteoRetina wniesie ważne dokonania w tym zakresie badawczym. W kolejnym rozdziale poznamy kolejną chorobę oczu - stożek rogówki, najczęściej spotykaną dystrofię rogówki – jej metody leczenia, od korekcji laserowej i keratoplastyki, do wszczepiania pierścieni śródrogówkowych. Tu także autorzy starają się określić, które z metod są najbardziej skuteczne. Sepsa stanowi ciągle *poważny problem epidemiologiczno-terapeutyczny*, zagrażający życiu stan chorobowy. Autorzy przestudowali modele oparte na algorytmach sztucznej inteligencji pomocne w predykcji wystąpienia sepsy i wstrząsu septycznego oraz ocenie ryzyka śmiertelności. Również w kolejnym rozdziale poznaliśmy siłę metod opartych na sztucznej inteligencji, tym razem w endoskopii. W endoskopii AI jest wykorzystywana do wykrywania zmian łagodnych i złośliwych, w przełyku, żołądku oraz jelitach. Autorzy wyrażają wiarę, opartą na przeglądzie aktualnych osiągnięć, że upowszechnienie sztucznej inteligencji

w endoskopii może przyczynić się do zminimalizowania pomyłek lekarzy i ograniczyć ryzyko błędnego lub zbyt późnego rozpoznania chorób przewodu pokarmowego. Przeszczep macicy jest obecnie jedyną dostępną metodą leczenia całkowitej niepłodności w szczególnych przypadkach. Autorzy tego rozdziału zwracają uwagę, że dzięki dotychczasowym próbom przeszczepiania macicy istnieje duża szansa na wprowadzenie tej procedury do praktyki klinicznej leczenia niepłodności. Kolejny rozdział poświęcono postępowi jakie dokonały się w mikrochirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej. Autorzy przybliżają czytelnikowi podstawowe informacje dotyczące monitoringu powikłań mikronaczyniowych, ich profilaktyki, a także przedstawiają wybrane metody ich leczenia. Również powikłaniom, czyli skutkom błędów planowania lub wykonania zabiegu kolejni autorzy poświęcili swój rozdział omawiający stan medycyny estetycznej w Polsce. W tym obszarze zainteresowań utrzymany jest też kolejny rozdział poświęcony innowacjom w zakresie operacyjnego powiększania piersi. Jeśli czytelnika zainteresowała medycyna estetyczna na pewno zwrócił uwagę na przegląd aktualnych metod i potencjalnych celów terapeutycznych w redukcji blizn oraz kolejny rozdział, który traktuje o badaniach i innowacyjnych metodach gojenia się ran prowadzących do poprawy jakości regeneracji, jej czasu, a także zapobiegania infekcjom.

Kolejni autorzy tomu siódmego przedstawili zasady prawidłowego odżywiania i nawadniania w okresie okołoperacyjnym. Rzeczywiście ten tom poświęca wiele uwagi problemom medycyny estetycznej, bo następny ciekawy rozdział dotyczy chirurgicznego leczenia otyłości. Opisane w nim techniki różnią się sposobem przeprowadzenia operacji, mechanizmem, który prowadzi do utraty masy ciała oraz potencjalnymi powikłaniami. W tym obszarze specjalności utrzymany jest kolejny rozdział: psychologiczne aspekty otyłości i ich patofizjologiczne mechanizmy. Równie wielkiej wagi społeczny problem został opisany w postaci odpowiedzi na pytanie: W jaki sposób aplikacje mobilne mogą pomóc w prewencji, leczeniu i kontrolowaniu cukrzycy? O tym, że cukrzyca i otyłość są ściśle powiązane ze sobą jednostkami chorobowymi, posiadającymi wspólne elementy w patogenezie piszą autorzy kolejnego rozdziału. Ich uwagę zwrócił

Semaglutyd, który został zarejestrowany jako lek do stosowania w terapii otyłości. Kolejny rozdział zaś opisuje korzyści stosowania metforminy, orlistatu, liraglutylu i setmelanotydu dla wybranych grup pacjentów chorujących na otyłość.

I w ten sposób udowodniłem, że i ten tom, siódmy tom monografii „Innowacje w medycynie. Przegląd technologii XXI w.”, można czytać ...

od tyłu. I tu chciałbym zwrócić uwagę na pytanie zaprzatające głowy wielu filozofów nauki i użytkowników technologii: czy najpierw jest wynalazek a potem jego zastosowanie, czy też na odwrót, że wynalazki powstają na zamówienie, czyli najpierw jest zdefiniowany problem do rozwiązania a potem jego realizacja, w postaci innowacji. Ci co poszukują śladów aktywności naszych przodków znaleźli najstarsze koła 3400 lat przed Chrystusem blisko Morza Czarnego. Chyba niezależnie wynaleziono koło jeszcze w Meksyku, ale stosowano je tylko ... w zabawkach, bo koni, czyli siły pociągowej tam nie było (dopóki końmi i z kołami też nie trafili tam setki lat później najeźdźcy z Europy). Najczęściej zresztą wynalazki przyjeżdżają zza granicy – dlatego Euroazja miała łatwiej. Tak dostaliśmy w prezencie, czyli drogą kupna, ruchome czcionki, farby, pismo i .. smartfony. Thomas Edison długo się upierał, że wynaleziony w 1877 r. fonograf powinien służyć ważniejszym celom (czyli np. jako biurowy dyktafon, no cóż, to prawie jak *voice assistant*) niż odtwarzacz muzyki¹. Czyli otwarte pytanie: czy wynalazek jest ojcem potrzeby, czy na odwrót?

Ja wiem jedno – w medycynie dotykamy najważniejszych potrzeb człowieka, człowieka, który traci zdrowie czyli szansę na radość życia, a w końcu czekające rychłe lub nie, ale jednak, pożegnanie z tym „najpiękniejszym ze światów”.

Jeśli możemy podnieść jakość życia pacjenta i zmniejszyć ryzyko jego odejścia – róbmy to ze wszystkich sił. A to oznacza, że powinniśmy rozglądać się też uważnie, czy tu, lub tam, w różnych miejscach geograficznych, w różnych dziedzinach techniki czy nauki, głowach naszych sąsiadów dalszych czy bliższych, o różnych kolorach i genotypie, nie powstaje coś użytecznego, co może stanowić nasz oręż w walce z nieszczęściami, które mają jak najbardziej „personalny” charakter ale często powód globalny, jak zanieczyszczenie środowiska, pandemia czy ... nasze uparte zwyczaje kulinarne lub irracjonalne, nacjonalne agresje.

Zbigniew Nawrat

Zabrze 2022

Katedra Biofizyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, ul. H. Jordan 19, 41-808 Zabrze, Polska, prof.,
znawrat@sum.edu.pl

Fundacja Rozwoju Kardiochirurgii im. prof. Zbigniewa Religi,
ul. Wolności 345a, 41-800 Zabrze, Polska, Dyrektor Kreatywny, nawrat@frk.pl
Międzynarodowe Towarzystwo Robotyki Medycznej, Prezydent

1 J.Diamond, Strzelby, zarazki i stal. Wydawnictwo Zysk i S-ka 2020.

Oddajemy w Państwa ręce już siódmy tom monografii “Innowacje w medycynie. Przegląd technologii XXI w.”, monografii która pozwala odkrywać najnowsze zdobycze współczesnej medycyny.

Książka zawiera 16 rozdziałów naukowych skupionych wokół największych wyzwań współczesnej medycyny. W pierwszej kolejności skupimy się nad zagadnieniem otyłości i ściśle z nią związanej cukrzycy, zarówno od strony farmakoterapii, chirurgii, a także nowych rozwiązań wspomagających leczenie pacjentów. Następnie płynnie przechodzimy do tematów związanych z naukami zabiegowymi – żywieniem pacjentów zabiegowych, właściwą pielęgnacją rany, chirurgią plastyczną, a także jakże ważnym problemem powikłań pooperacyjnych. Na koniec Autorzy omawiają możliwości zastosowania sztucznej inteligencji w endoskopii i sepsie, a także nowe postępy w dziedzinie okulistyki.