

Interdyscyplinarne problemy zdrowia i choroby

TOM VI



Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Nauk o Zdrowiu

Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

*Monografia naukowa dla studentów uczelni
medycznych i pracowników ochrony zdrowia*

Interdyscyplinarne problemy zdrowia i choroby

Tom VI

Praca zbiorowa pod redakcją

Małgorzaty Żendzian-Piotrowskiej

Dominiki Malinowskiej

Mateusza Maciejczyka

Białystok 2026



Recenzenci

Barbara Choromańska, Justyna Dorf, Karolina Gerreth,
Katarzyna Guzińska-Ustymowicz, Małgorzata Knaś-Dawidziuk,
Elżbieta Supruniuk, Magdalena Świdorska, Anna Zalewska

Skład

Gabriela Wanczewska, Renata Mowel

ISBN – 978-83-68761-49-8

Wydanie I

Białystok 2026

SPIS TREŚCI

ZACHOROWALNOŚĆ I UMIERALNOŚĆ NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W POLSCE W LATACH 2000–2020 Incidence and Mortality of Non-Small Cell Lung Cancer in Poland, 2000-2020	4
MOTYWY PODJĘCIA DECYZJI O PRZEPROWADZENIU LASEROWEJ KOREKCJI U OSÓB ZE STWIERDZONĄ WADĄ WZROKU Motives for undergoing laser vision correction in individuals with diagnosed refractive errors	36
POZIOM STRESU WŚRÓD STUDENTÓW NA KIERUNKACH MEDYCZNYCH I POKREWNYCH Stress Levels Among Students in Medical and Related Fields	53
BÓL PRZEWLEKŁY W ENDOMETRIOZIE - WYZWANIA KLINICZNE I WPŁYW NA CODZIENNE FUNKCJONOWANIE KOBIET Chronic pain in endometriosis – clinical challenges and the impact on women’s everyday functioning	66
ENDOMETRIOZA JAKO WYZWANIE DLA SYSTEMU OCHRONY ZDROWIA: KOSZTY DIAGNOSTYKI I LECZENIA W PERSPEKTYWIE INTERDYSCYPLINARNEJ Endometriosis as a health system challenge: an interdisciplinary analysis of diagnostic and treatment costs.....	80
NIEDOBÓR SKŁADNIKÓW ODŻYWCZYCH W PRZEBIEGU CELIAKII Nutrient Deficiencies in Celiac Disease.....	93
WPŁYW DIETY, UŻYWEK ORAZ INNYCH CZYNNIKÓW ZEWNĘTRZNYCH NA ETIOLOGIĘ RAKA JAMY USTNEJ The Influence of Diet, Substance Use, and Other Environmental Factors on the Etiology of Oral Cancer	111
ZASTOSOWANIE TECHNOLOGII ADDYTYWNYCH W STOMATOLOGII I ICH POTENCJAŁ W IDENTYFIKOWANIU BIOMARKERÓW NOWOTWOROWYCH Applications of Additive Manufacturing Technologies in Dentistry and Their Potential for Cancer Biomarker Identification	122
POWIKŁANIA NACZYNIOWE PO WYPEŁNIACZACH TKANKOWYCH Vascular complications after tissue fillers.....	136



ZACHOROWALNOŚĆ I UMIERALNOŚĆ NA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA W POLSCE W LATACH 2000–2020

Incidence and Mortality of Non-Small Cell Lung Cancer in Poland,
2000-2020

Weronika Dardzińska^{1*}, Dominika Malinowska²

¹*Niezależny ekspert; weronika_dardzinska@o2.pl (* autor korespondencyjny)*

²*Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

WPROWADZENIE

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. Non-Small Cell Lung Cancer) jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie i stanowi główną przyczynę zgonów nowotworowych [1,2]. W Polsce NSCLC odpowiada za znaczną część zachorowań na nowotwory złośliwe układu oddechowego, co czyni go poważnym problemem zdrowia publicznego. Zmieniające się w ciągu ostatnich dwóch dekad wzorce epidemiologiczne NSCLC, w tym spadek liczby przypadków wśród mężczyzn i wzrost zachorowalności wśród kobiet, są istotnym tematem badawczym [3,4].

Zrozumienie trendów zachorowalności i umieralności na przestrzeni ostatnich dwóch dekad (2000–2020) jest kluczowe dla oceny skuteczności programów profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych. Wyniki tej analizy mogą przyczynić się do dalszego usprawnienia strategii walki z NSCLC w Polsce oraz zmniejszenia liczby zachorowań i zgonów związanych z tym nowotworem.



CEL I ZAKRES PRACY

Celem pracy jest analiza danych dotyczących zachorowalności i umieralności na NSCLC w Polsce w latach 2000–2020, ze szczególnym uwzględnieniem różnic według płci, wieku oraz regionów. Uzyskane wyniki mają na celu wskazanie obszarów wymagających interwencji medycznej i systemowej oraz dostarczenie informacji mogących przyczynić się do poprawy polityki zdrowotnej.

Praca obejmuje szczegółową analizę danych epidemiologicznych dotyczących NSCLC w Polsce. W pierwszej kolejności przedstawiona zostanie dynamika zachorowalności i umieralności w latach 2000–2020. Następnie omówione zostaną różnice demograficzne (według płci i wieku) oraz regionalne zróżnicowanie wskaźników. Na końcu podsumowane zostaną kluczowe wnioski z przeprowadzonej analizy.

CHARAKTERYSTYKA NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUC

DEFINICJA I KLASYFIKACJA NSCLC

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) jest najczęściej diagnozowanym typem raka płuca, stanowiącym około 85% wszystkich przypadków (2). Charakteryzuje się on mniejszą agresywnością w porównaniu do drobnokomórkowego raka płuca (SCLC), jednak NSCLC cechuje się dużą heterogennością biologiczną i kliniczną, co sprawia, że jego leczenie jest skomplikowane i zależne od wielu czynników. NSCLC jest klasyfikowany na podstawie typu histologicznego, z trzema głównymi podtypami: gruczolakorakiem, rakiem płaskonabłonkowym i rakiem wielkokomórkowym, które różnią się zarówno obrazem klinicznym, jak i odpowiedzią na leczenie [5].

Klasyfikacja NSCLC

Niedrobnokomórkowy rak płuca obejmuje kilka podtypów histologicznych, z których gruczolakorak jest najczęstszy, stanowiący około 40-50% przypadków. Ten typ nowotworu najczęściej rozwija się w obwodowych częściach płuc, co sprawia, że jest trudniejszy do wykrycia w początkowych stadiach [6]. Rak płaskonabłonkowy, odpowiadający za 25-30% przypadków, rozwija się zwykle w centralnych częściach płuc, w pobliżu oskrzeli, i jest ściśle związany z paleniem tytoniu. Rak wielkokomórkowy, choć rzadki, stanowi 10-15% przypadków, cechuje się agresywnym przebiegiem i szybkim wzrostem, a także trudnością w leczeniu. Wszystkie te podtypy mają różne reakcje na leczenie, co jest szczególnie ważne w doborze terapii, w tym terapii celowanej i immunoterapii [7].

CZYNNIKI RYZYKA I ETIOLOGIA

Rozwój NSCLC jest wynikiem złożonej interakcji czynników genetycznych, hormonalnych, środowiskowych oraz stylu życia.

Czynniki środowiskowe i zawodowe

Wiodącym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu, które odpowiada za około 85% przypadków tego nowotworu. Substancje rakotwórcze zawarte w dymie tytoniowym, takie jak benzopiren, nitrozaminy czy metale ciężkie, indukują uszkodzenia DNA poprzez tworzenie trwałych adduktów. Proces ten prowadzi do mutacji w kluczowych genach supresorowych, takich jak p53, co inicjuje karcinogenezę. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z liczbą paczkołat oraz w zależności od wieku rozpoczęcia palenia. Zmiana rodzaju papierosów na wyposażone w filtry zmodyfikowała lokalizację nowotworu w płucach–



obecnie częściej rozwija się on w obwodowych częściach płuc, co tłumaczy rosnącą częstość gruczolakoraka wśród typów histologicznych raka płuca [8].

Nie bez znaczenia pozostają zanieczyszczenia powietrza, w tym pyły zawieszone (PM10, PM2.5), dwutlenek siarki, tlenki azotu oraz policykliczne węglowodory aromatyczne.

W regionach przemysłowych, takich jak Śląsk czy Europa Środkowo-Wschodnia, odnotowano wyższe wskaźniki zachorowalności na raka płuca, co potwierdzają liczne badania epidemiologiczne [8]. Działanie tych czynników prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego, który sprzyja mutacjom i przyspiesza proliferację komórkową.

Znaczącym ryzykiem obarczona jest także ekspozycja zawodowa na substancje rakotwórcze, takie jak azbest, arsen, chrom, nikiel, benzen, formaldehyd oraz winylu chlorek. Szczególnie wysoką zachorowalność odnotowano w populacjach pracowników przemysłu chemicznego, hutnictwa oraz budownictwa. Mechanizm kancerogenny tych substancji obejmuje indukcję mutacji oraz zakłócenia w procesach naprawy DNA, co prowadzi do progresji nowotworowej [9].

Czynniki genetyczne i hormonalne

Istotną rolę odgrywają także czynniki genetyczne. Mutacje w genach takich jak p53, Bax czy Bcl-2 zwiększają podatność na rozwój NSCLC, a u kobiet częściej niż u mężczyzn obserwuje się nadekspresję genu CYP1A1, odpowiedzialnego za metabolizm policyklicznych węglowodorów aromatycznych. Gen ten modulowany jest przez krążące hormony płciowe, co tłumaczy większą podatność kobiet na rakotwórcze działanie dymu tytoniowego. Dodatkowo, zaburzenia naprawy DNA u osób z mutacjami predysponują do lepszej odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, co sugeruje możliwość personalizowania terapii [10].



Hormony płciowe odgrywają szczególną rolę w etiologii raka płuca u kobiet. Estrogeny modulują procesy karcinogenezy poprzez interakcję z receptorami estrogenowymi ER α i ER β . Receptor ER β odgrywa kluczową rolę w zaawansowanym NSCLC, gdzie jego nadekspresja jest związana z gorszym rokowaniem. Badania wykazały, że hormonalna terapia zastępcza oraz stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększają ryzyko zachorowania na raka płuca u kobiet, co wskazuje na konieczność monitorowania tych pacjentek pod kątem ryzyka onkologicznego [10].

Mechanizmy molekularne karcinogenezy

Karcinogeneza NSCLC jest procesem wieloetapowym, obejmującym inicjację, promocję i progresję nowotworową. Kluczowym etapem jest uszkodzenie DNA przez czynniki rakotwórcze, takie jak benzopiren, co prowadzi do mutacji w genach supresorowych i protoonkogenach, takich jak EGFR, ALK czy KRAS [11]. Mutacje te skutkują zaburzeniem szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za regulację cyklu komórkowego, apoptozę oraz angiogenezę, co sprzyja wzrostowi guza i jego przerzutom [11]. Szczególnie istotne są szlaki sygnałowe takie jak RAS-RAF-MEK-ERK oraz PI3K-AKT-mTOR, które regulują proliferację i przeżycie komórek nowotworowych [12].

Zanieczyszczenia powietrza oraz karcinogeny zawodowe nasilają uszkodzenia DNA poprzez indukcję stresu oksydacyjnego i przewlekłego zapalenia, co przyczynia się do powstawania niestabilności genomowej [13]. Powtarzające się epizody stresu oksydacyjnego powodują akumulację mutacji somatycznych oraz zaburzeń w mechanizmach naprawczych DNA, takich jak homologiczna rekombinacja i naprawa przez wycinanie nukleotydów. W regionach o wysokim poziomie zanieczyszczenia powietrza, takich jak „Brudny Trójkąt” Europy Środkowej, odnotowano znacznie wyższe wskaźniki mutacji genetycznych związanych z NSCLC, co potwierdzają liczne badania epidemiologiczne [14, 15].



Interakcje genetyczno-środowiskowe stanowią kluczowy element etiologii NSCLC. Mutacje w genach takich jak TP53, KEAP1, czy STK11 często współwystępują z ekspozycją na czynniki rakotwórcze, wzmacniając proces karcinogenezy. U kobiet istotne jest wzajemne oddziaływanie estrogenów z receptorami hormonalnymi i szlakami EGFR, co prowadzi do zmiany dynamiki proliferacji komórek nowotworowych i ich zdolności do przerzutów [16].

W ostatnich latach zaobserwowano, że komórki nowotworowe NSCLC mogą rozwijać fenotyp oporności na tradycyjne terapie poprzez mechanizmy adaptacyjne, takie jak reprogramowanie metabolizmu glukozy, modulacja mikrośrodowiska guza oraz aktywacja alternatywnych ścieżek sygnałowych [17, 18]. Zrozumienie tych procesów jest kluczowe dla projektowania nowych strategii terapeutycznych.

DIAGNOSTYKA I LECZENIE NSCLC

Diagnostyka NSCLC jest kluczowa dla wyboru odpowiedniego leczenia i poprawy prognoz. Początkowe objawy raka płuca są często niespecyficzne i mogą obejmować kaszel, duszność, krwioplucie oraz ból w klatce piersiowej. W ciągu ostatniej dekady wprowadzono nowe strategie diagnostyczne (m.in. szerokie badania molekularne) oraz innowacyjne metody leczenia, takie jak terapie celowane i immunoterapia. Pozwoliło to na znaczące wydłużenie przeżycia części chorych, szczególnie w stadiach zaawansowanych [19,22]. Niemniej, rokowanie w raku płuca w dużej mierze zależy od zaawansowania choroby w momencie rozpoznania oraz od dostępu do specjalistycznego leczenia [23].

Diagnostyka obrazowa

Podstawowym badaniem w diagnostyce i określaniu stadium NSCLC jest tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej (z kontrastem), obejmująca

również ocenę nadbrzusza (wątroba, nadnercza) [24]. TK pozwala określić wielkość i lokalizację guza, a także ewentualne zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia oraz przerzuty w jamie brzusznej. U chorych z podejrzeniem choroby zaawansowanej z uogólnionym rozsiewem (m.in. na podstawie objawów lub markerów) zalecane jest także badanie PET-CT (pozytonowa tomografia emisyjna), które zwiększa czułość w wykrywaniu ukrytych przerzutów, szczególnie w kościach i narządach mięszzowych [25].

W celu oceny ewentualnych przerzutów do mózgu u chorych z podejrzeniem zaawansowania stosuje się rezonans magnetyczny (MR) głowy, gdyż jest bardziej czuły niż tomografia głowy [26]. Dla weryfikacji zmian podejrzanych w śródpiersiu wykorzystuje się dodatkowo metody endoskopowe: endobronchial ultrasound (EBUS) lub endoscopic ultrasound (EUS) z biopsją aspiracyjną cienkoigłową, pozwalające na ocenę węzłów chłonnych w śródpiersiu [27].

Rozpoznanie histopatologiczne i molekularne

Potwierdzenie rozpoznania NSCLC wymaga badania patomorfologicznego materiału uzyskanego z guza pierwotnego lub z przerzutów. Stosowane procedury obejmują m.in. bronchoskopię (dla zmian zlokalizowanych centralnie), przezklatkową biopsję cienkoigłową pod kontrolą TK (dla zmian obwodowych), a także biopsję węzłów śródpiersia (EBUS/EUS) lub biopsję przerzutów (np. w nadnerczu) [28]. W badaniu histopatologicznym wyróżnia się głównie rak gruczołowy, płaskonabłonkowy oraz typy rzadkie (np. wielkokomórkowy) [29].

W ostatnich latach w diagnostyce NSCLC kluczowe znaczenie ma wykrywanie tzw. mutacji „driver” (np. w genie EGFR, rearanżacji ALK czy ROS1) oraz innych markerów (m.in. BRAF V600E, METex14, RET, KRAS G12C), ponieważ umożliwia to zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie [30]. Testy te, podobnie jak ocena ekspresji PD-L1 (marker predykcyjny

skuteczności immunoterapii), powinny być wykonywane u wszystkich chorych z zaawansowanym NSCLC (stadium IV) [22].

W praktyce, przy skąym materiale tkankowym, coraz częściej wykorzystuje się panele NGS (next generation sequencing), które pozwalają jednym testem zbadać wiele potencjalnych mutacji jednocześnie [31]. Ocena ekspresji PD-L1 metodą immunohistochemiczną (zwykle klon 22C3 lub 28-8) pozwala na określenie odsetka komórek nowotworowych z ekspresją ligandu (TPS – *tumor proportion score*) i wpływa na decyzję o zastosowaniu monoterapii immunoterapeutykiem lub kombinacji z chemioterapią [32].

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Leczenie chirurgiczne

Chirurgia pozostaje podstawową metodą o potencjalnie radykalnym charakterze w stadiach wczesnych (I–II) oraz częściowo w IIIA [33]. Standardowo wykonuje się lobektomię (wycięcie płata płuca) z limfadenektomią śródpiersia, choć w wybranych przypadkach stosuje się segmentektomię (małe guzy <2 cm) lub bardziej rozległą resekcję (np. pneumonektomię) [34]. U chorych w stadium II–III (zajęcie węzłów N1 lub N2) wskazane jest uzupełniające leczenie systemowe: chemioterapia oparta na cisplatynie, a od niedawna również leki celowane (np. ozymertynib w mutacji EGFR) lub immunoterapia adiuwantowa (np. atezolizumab w wysokiej ekspresji PD-L1) [22,35].

Radioterapia

1. Radioterapia stereotaktyczna (SBRT) jest standardem wczesnego stadium (I) u chorych nieoperacyjnych lub odmawiających operacji, zapewniając wysoką kontrolę miejscową (>85%) [36].



2. W stadium III nieresekcyjnym (np. IIIB, IIIC lub wybrane IIIA) stosuje się radykalną chemioradioterapię (z reguły jednoczasową) – napromienianie 60–66 Gy w 30–33 frakcjach z równoległym podawaniem cytostatyków (opartych na cisplatynie) [23]. Po chemioradioterapii, jeśli nie ma progresji, zalecane jest uzupełniające leczenie immunoterapią (durwalumab) przez rok, co istotnie poprawia przeżycie [37].
3. Radioterapia paliatywna (zwykle krótkie schematy frakcjonowania, np. 20 Gy/5 fr.) jest natomiast wykorzystywana w celu łagodzenia objawów (m.in. bólu w przerzutach do kości lub objawów kompresji dróg oddechowych) [33].

Chemioterapia

1. Chemioterapia okołoperacyjna

U chorych w stopniu II lub IIIA jest zalecana tzw. chemioterapia neoadiuwantowa (przed operacją) lub adiuwantowa (po operacji) – najczęściej w oparciu o cisplatynę z winorelbiną, docetakselem lub pemetreksedem [22]. Dodanie 2–4 cykli chemioterapii zwiększa szansę na wydłużenie przeżycia o kilka – kilkanaście punktów procentowych [34].

2. Chemioterapia paliatywna

Przez wiele lat stanowiła podstawowy sposób leczenia chorych w stadium IV i polegała na stosowaniu dwulekowych schematów z pochodną platyny (cisplatyna/karboplatyna + np. pemetreksed, paklitaksel) [38]. Współcześnie, u chorych bez mutacji „driver”, coraz częściej łączy się chemię z immunoterapią (tzw. immunochemioterapia) [19].



Immunoterapia

Immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych (PD-1/PD-L1) zrewolucjonizowała leczenie zaawansowanego NSCLC. Najważniejsze leki to pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, durwalumab i cemiplimab [22].

1. W stadium IV Chorzy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ mogą otrzymać w pierwszej linii monoterapię (np. pembrolizumab lub cemiplimab), a pacjenci z niższą ekspresją – najczęściej chemioterapię skojarzoną z immunoterapią [19].
2. W stadium III. Po zakończonej jednoczasowej chemioradioterapii (u chorych bez progresji) standardem jest roczne leczenie durwalumabem, co poprawia wyniki 5-letniego przeżycia [37].
3. Leczenie okołooperacyjne
4. Obecnie intensywnie badane – przykładowo, niwolumab z chemioterapią przed operacją (tzw. neoadiuwancja) wykazuje wysokie odsetki odpowiedzi patologicznej [39].

Immunoterapia wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych o podłożu autoimmunologicznym (np. zapalenie płuc, wątroby, jelit czy tarczycy), lecz statystycznie jest lepiej tolerowana od klasycznej polichemioterapii [22].

Terapie celowane i nowe strategie leczenia

Terapie ukierunkowane molekularnie wykorzystują inhibitory kinaz, które są aktywowane przez mutacje (np. EGFR) czy rearanżacje (ALK, ROS1). Zastosowanie tych leków jest uzależnione od wykrycia określonej zmiany genetycznej [30]. Najczęstsze cele molekularne w NSCLC to:

1. EGFR (ok. 10–15% chorych w Europie) – standardem jest ozymertynib w I linii, dający medianę przeżycia całkowitego blisko 3 lat [40].
2. ALK (ok. 5% chorych) – alectinib, lorlatinib w I linii [41].



3. ROS1 (ok. 1–2%) – kryzotynib lub entrektynib [30].
4. BRAF V600E, METex14, RET, KRAS G12C – każdy z tych biomarkerów ma obecnie dedykowany inhibitor dostępny w Polsce w ramach programów lekowych [23,31].

Odsetek odpowiedzi po TKI (inhibitorach kinaz) bywa bardzo wysoki (50–80%), a u niektórych chorych dochodzi do wieloletnich remisji [19]. Problemem jest natomiast pojawienie się wtórnej oporności; wówczas rozważa się leki kolejnych generacji lub inne strategie leczenia.

Nowe metody terapeutyczne – koniugaty przeciwciało-lek oraz CAR-T

Nowoczesnym podejściem są również koniugaty przeciwciało-lek (ADC – antibody-drug conjugates), które łączą wysoką precyzję przeciwciał monoklonalnych ze skutecznością cytostatyków. W NSCLC intensywnie badane są ADC skierowane m.in. przeciwko antygenowi HER3 (patrytumab derukstekan) oraz TROP-2 (datopotamab derukstekan), które wstępnie wykazały wysoki odsetek odpowiedzi u chorych leczonych wcześniej wieloma liniami terapii [22, 23].

Z kolei terapia oparta na komórkach CAR-T (chimeric antigen receptor T-cells), choć jeszcze w fazie badań klinicznych, stanowi obiecującą strategię zwłaszcza dla chorych opornych na klasyczne metody leczenia. W NSCLC prowadzone są próby kliniczne CAR-T ukierunkowanych m.in. na białka mesoteliny czy EGFR, z wstępnymi wynikami wskazującymi na możliwość uzyskania odpowiedzi terapeutycznej u pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą [23].

Dostępność terapii NSCLC w Polsce

W Polsce leczenie NSCLC jest generalnie zgodne z międzynarodowymi standardami, przy czym kwestie finansowania reguluje system programów lekowych NFZ [23]. Z refundacji korzystają obecnie następujące grupy leków:

1. Terapie celowane (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, NTRK, KRAS G12C) – dla chorych, u których potwierdzono mutację kierunkową [30,31].
2. Immunoterapia (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, cemiplimab) – w wybranych wskazaniach pierwszej i drugiej linii oraz konsolidacji po chemioradioterapii [22,23].
3. Chemioterapia na bazie cisplatyny lub karboplatyny jest powszechnie dostępna, podobnie jak radioterapia (SBRT, chemioradioterapia) [33].

Choć koniugaty przeciwciało-lek oraz terapia CAR-T stanowią obiecujące kierunki w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, obecnie w Polsce nie są one dostępne w ramach standardowej terapii ani refundowane przez NFZ w tym wskazaniu.

Według raportów międzynarodowych wciąż problemem pozostaje dość późne wykrywanie raka płuca w Polsce (niski odsetek chorych diagnozowanych w stadiach wczesnych), a także ograniczenia organizacyjne i formalne w kwalifikacji do programów lekowych [23]. Pilotażowy program skriningu niskodawkową tomografią komputerową (LDCT) ma za zadanie wcześniejsze wykrywanie choroby i poprawę wyników leczenia w przyszłości [20].

PODSUMOWANIE

Diagnostyka i leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w ostatnich latach przeszły rewolucję. Standardem stały się zaawansowane metody obrazowe (PET-CT, MR), precyzyjna diagnostyka molekularna i personalizacja terapii. We wczesnych stadiach (I, II) podstawą leczenia pozostaje resekcja chirurgiczna, często wspomagana chemioterapią okołoperacyjną lub nowymi

metodami (immunoterapia, ozymertynib w mutacjach EGFR). W stadiach III nieresekcyjnych zastosowanie znajduje radykalna chemioradioterapia z następczym durwalumabem, zaś w stadium IV – immunoterapia (lub immunochemioterapia) oraz terapie celowane w przypadku wykrycia określonych mutacji.

W Polsce większość kluczowych innowacyjnych leków (TKI, inhibitory PD-1/PD-L1) jest dostępna w ramach refundacji, jednak wyzwaniem pozostaje usprawnienie ścieżki diagnostyki (m.in. szybki dostęp do badań molekularnych) oraz zwiększenie odsetka rozpoznań we wczesnym stadium. Postęp naukowo-medyczny sugeruje, że dalsza personalizacja i zastosowanie nowych generacji leków może jeszcze bardziej poprawić wyniki leczenia chorych na NSCLC.

METODOLOGIA BADAŃ

ŹRÓDŁA DANYCH

Analiza opiera się na danych epidemiologicznych dotyczących raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce z lat 2000–2020. Wykorzystano przede wszystkim Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) – źródło informacji o liczbie nowych zachorowań (incydencji) na nowotwory złośliwe, w tym raka płuca. Dane z KRN obejmują całą populację Polski, z podziałem na płeć, grupy wieku oraz województwa. Ponadto uwzględniono statystyki Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczące zgonów według przyczyn (zgony z powodu nowotworów płuca), a także dane populacyjne (liczba ludności według wieku, płci i regionu) niezbędne do obliczeń częstości. Źródłem informacji o przyczynie zgonu są indywidualne karty zgonu rejestrowane w systemie państwowym – w okresie analizy odnotowano łącznie ponad 375 tys. zgonów z powodu raka płuca [42].

Dodatkowo wykorzystano standardy i definicje Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w zakresie populacji wzorcowych (do standaryzacji) oraz międzynarodowej klasyfikacji chorób. Standaryzację współczynników przeprowadzono metodą bezpośrednią, używając europejskiej populacji standardowej

(ESP 2013), zgodnie z zaleceniami WHO i Eurostat. Dzięki temu można porównywać trendy w czasie i między regionami niezależnie od zmian struktury wieku populacji.

Wszystkie wskaźniki dotyczą terytorium Polski – zarówno całości kraju, jak i podziału na województwa. Dane obejmują zachorowalność (liczbę nowych przypadków raka płuca rocznie) oraz umieralność (liczbę zgonów na raka płuca rocznie), a także odpowiednie dane denominacyjne (liczba ludności). Należy podkreślić, że w oficjalnych rejestrach nie zawsze występuje precyzyjny podział na niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca. Ponieważ niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, NSCLC) stanowi około 80–85% wszystkich zachorowań, statystyki dla raka płuca ogółem dobrze odzwierciedlają sytuację w obrębie NSCLC [43].

METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ

Podstawowymi miarami były współczynniki zachorowalności i umieralności na 100 000 ludności. Obliczono współczynniki surowe (ang. crude rates) – rzeczywistą liczbę przypadków na 100 tys. osób, oraz współczynniki standaryzowane (ang. age-standardized rates, ASR), korygujące wpływ struktury wieku populacji. Standaryzację wykonano metodą bezpośrednią względem populacji wzorcowej (europejskiej standardowej z 2013 r.). Dzięki temu możliwe jest rzetelne porównywanie trendów w czasie i między regionami, bez zniekształceń związanych ze starzeniem się społeczeństwa [44].

Do zbadania trendu czasowego w latach 2000–2020 zastosowano analizę trendów (m.in. średnioroczną procentową zmianę – Average Annual Percent Change, AAPC). Przeanalizowano również różnice między płciami, obliczając ilorazy współczynników (mężczyźni:kobiety) i oceniając dynamikę zmian w czasie. Dokonano ponadto analizy regionalnej – dla każdego województwa wyznaczono współczynniki zachorowalności i umieralności, a następnie porównano je ze średnią krajową i między sobą. Uwzględniono również podział na

grupy wiekowe (np. 0–19, 20–44, 45–64, ≥65 lat), by uwidocznic, w których przedziałach wiekowych obciążenie NSCLC jest największe [45].

Wyniki przedstawiono w formie danych liczbowych i współczynników, z ewentualnym podaniem wskaźników surowych oraz standaryzowanych. Do wizualizacji (mapy różnic regionalnych, wykresy trendów) posłużono się zasobami KRN, GUS oraz baz WHO; wskazano też odnośniki do stron, z których można pobrać gotowe wykresy (raporty KRN w formacie PDF, zestawienia GUS w formacie XLS).

KRYTERIA DOBORU DANYCH

Analiza dotyczy całej populacji Polski w latach 2000–2020 – mężczyzn i kobiet, we wszystkich grupach wieku. Ponieważ jednak zachorowania na raka płuca niemal nie występują wśród dzieci i młodzieży, główny nacisk położono na populację dorosłych ≥20. roku życia [46]. Klasyfikacja nowotworów opiera się na kodzie ICD-10: C34 (rak płuca), niezależnie od typu histologicznego. Dane sprawozdano zgodnie z definicjami KRN i GUS – w analizie wyłączono zgony i zachorowania o niepotwierdzonej złośliwości (np. D37.x) [47]. Standaryzację wykonano względem populacji europejskiej (ESP 2013).

Wskaźnikami kluczowymi były:

- Liczba nowych zachorowań (absolutna) i współczynniki zachorowalności (surowe i standaryzowane) – w podziale na płeć, grupy wieku, województwa i lata kalendarzowe.
- Liczba zgonów z powodu raka płuca i współczynniki umieralności (surowe, standaryzowane) – analogicznie z podziałem na płeć, wiek, regiony i lata.

Kryterium włączenia danych była zarejestrowana nowotworowa przyczyna zachorowania/zgonu z kodem C34. Analiza trendu i porównań regionalnych umożliwiła wykazanie różnic i kierunków zmian w obciążeniu populacji rakiem płuca (w tym NSCLC) w Polsce.

ANALIZA ZACHOROWALNOŚCI NA NSCLC W POLSCE (2000–2020)

Zachorowalność w okresie 2000–2020

W latach 2000–2020 liczba nowych zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce utrzymywała się na poziomie około 20–22 tysięcy przypadków rocznie [35]. Ponieważ niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) stanowi około 80–85% wszystkich rozpoznań [43], przedstawione dane dość dokładnie odzwierciedlają skalę obciążenia populacji tym nowotworem.

Ogólna dynamika zachorowań wydaje się względnie stabilna, jednak szczegółowa analiza uwidacznia istotne różnice między płciami. U mężczyzn obserwuje się stopniowy spadek liczby nowych przypadków. Dla przykładu, o ile w roku 2000 zarejestrowano blisko 15,9 tys. zachorowań, to w roku 2020 liczba ta zmniejszyła się do około 11,6 tys. [42]. W przypadku kobiet widoczny jest odwrotny trend – niemal dwukrotny wzrost w ciągu dwóch dekad, z około 4,0 tys. zachorowań w 2000 roku do 7,3 tys. w roku 2020 [42, 47].

Te przeciwstawne tendencje sprawiły, że udział kobiet w ogólnej liczbie nowych zachorowań znacząco się zwiększył – z około 20% w 2000 r. do niemal 40% w 2020 r. [49]. Główną przyczyną tych zmian są przede wszystkim odmienne wzorce palenia tytoniu. U mężczyzn palenie tytoniu jest mniej popularne niż kilka dekad temu, podczas gdy u kobiet częstość ta systematycznie wzrastała od lat 70., co obecnie skutkuje rosnącą liczbą nowych zachorowań [27].



W efekcie, mimo że ogólna liczba zachorowań na raka płuca pozostaje względnie stabilna (20–22 tys. rocznie), zmniejsza się ona wśród mężczyzn, a wzrasta wśród kobiet [35, 36].

Tabela 1 przedstawia przykładowe dane liczbowe i współczynniki standaryzowane w wybranych latach (2000, 2010, 2020). Uwzględniono zarówno liczbę przypadków, jak i standaryzowane współczynniki zachorowalności (na 100 000 ludności). Współczynniki standaryzowane są podane według dostępnych danych Krajowego Rejestru Nowotworów.

Tabela 1. Liczba nowych zachorowań na raka płuca w Polsce w wybranych latach (2000–2020) – podział według płci; ¹ Szacowany współczynnik standaryzowany dla ogółu populacji (oba pola łącznie), obliczony na podstawie danych KRN. Oficjalne raporty podają zwykle współczynniki osobno dla mężczyzn i kobiet. Źródła: raporty KRN z lat 2003, 2012 i 2022.

Rok	Mężczyźni (przypadki; ASR/100 tys.)	Kobiety (przypadki; ASR/100 tys.)	Ogółem (przypadki; ASR/100 tys.)
2000	15 940; 67,8	4 011; 12,5	19 951; około 40 ¹
2010	14 794; 52,2	6 038; 16,9	20 832; około 32 ¹
2020	11 518; 32,2	7 296; 16,3	18 814; około 24 ¹

Dane pokazują spadek zachorowalności u mężczyzn (zarówno liczby przypadków, jak i ASR), wyraźny wzrost u kobiet oraz stabilizację ogólną.

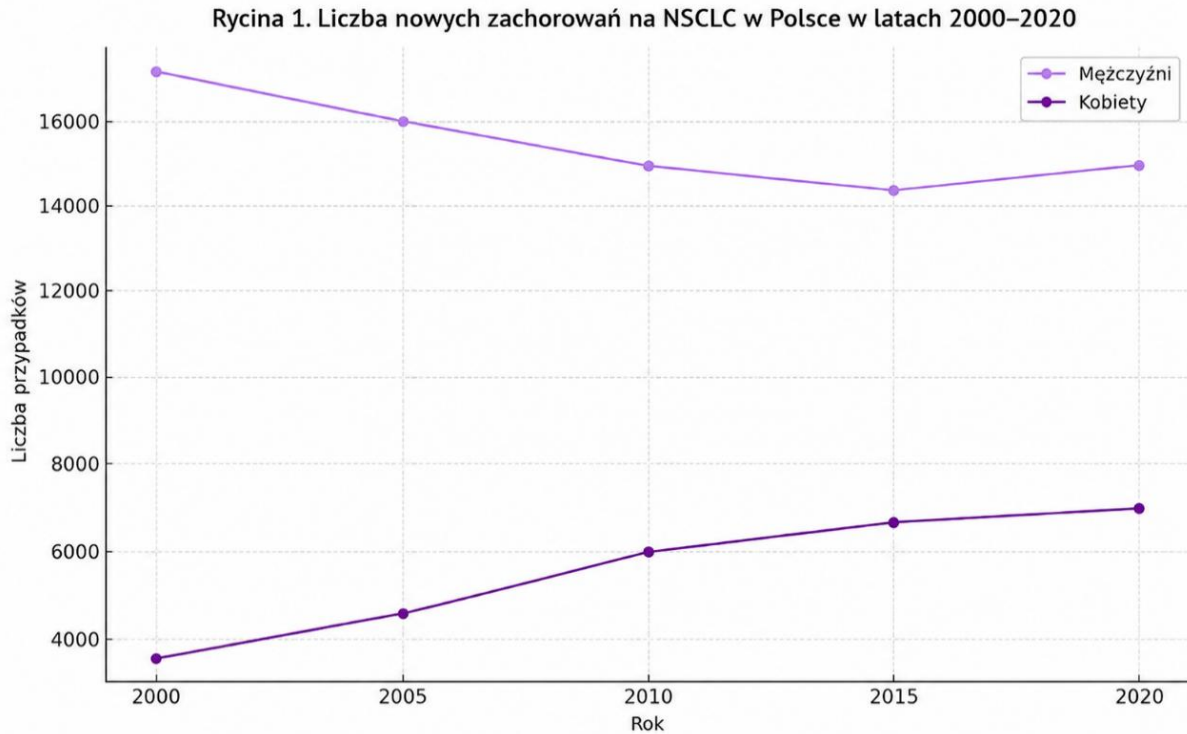
RÓŻNICE W ZACHOROWALNOŚCI WEDŁUG PŁCI I GRUP WIEKOWYCH

Płeć

Jak wspomniano wcześniej, rak płuca (w tym NSCLC) przez długi czas dominował w populacji mężczyzn. Jeszcze około 2000 roku liczba zachorowań wśród mężczyzn była ponad trzykrotnie wyższa niż u kobiet [7, 48]. Jednak analiza trendów epidemiologicznych w XXI wieku pokazuje istotną zmianę tej dynamiki – różnica ta gwałtownie maleje. W roku 2020 mężczyźni stanowili już tylko około 61% wszystkich nowych zachorowań na raka płuca [42]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł wtedy 32,2 na 100 tys. dla mężczyzn oraz 16,3 na 100 tys. dla kobiet [39, 43].

Zmniejszanie się różnic pomiędzy płciami wynika przede wszystkim z konwergencji wzorców palenia tytoniu. W latach 70. i 80. XX wieku zauważalny był wzrost liczby kobiet rozpoczynających palenie papierosów, co po 2–3 dekadach przełożyło się na znaczne zwiększenie ryzyka zachorowania na raka płuca [27].

Przeciwstawne trendy w zachorowalności u obu płci wyraźnie przedstawiono na Rycinie 1. Szczególnie wyraźnym momentem jest okres około 2007–2010 roku, kiedy liczba nowych przypadków raka płuca wśród kobiet zaczęła dynamicznie wzrastać, podczas gdy u mężczyzn zaobserwowano początek trendu spadkowego.

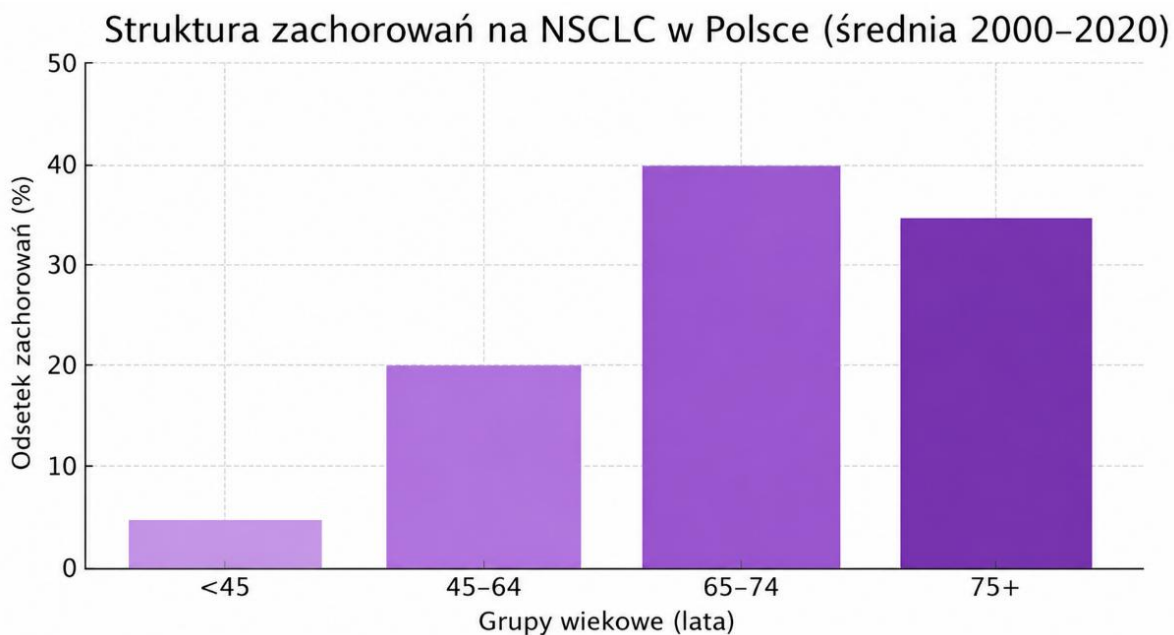


Rycina 1. Trend liczby nowych zachorowań na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w Polsce w latach 2000–2020, z podziałem według płci.

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN i GUS.

Grupy wiekowe

Rak płuca (w tym NSCLC) jest chorobą głównie osób w starszym wieku. Ponad 75–80% zachorowań przypada na grupę >60 lat [53]. W młodszych dorosłych (<45 lat) nowotwór ten jest rzadki (1–3% przypadków) [45]. Mediana wieku rozpoznania NSCLC wynosi ok. 67 lat [45]. Rycina 2 ukazuje strukturę wiekową zachorowań według danych KRN i GUS (uśrednionych dla lat 2000–2020).



Rycina 2. Struktura zachorowań na raka płuca wg grup wiekowych (uśrednione dane KRN i GUS dla lat 2000–2020). Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN i GUS.

Zauważalne jest przesunięcie w kierunku starszych kohort – np. ponad połowa mężczyzn i blisko połowa kobiet to rozpoznania w wieku ≥ 65 lat. Najwyższe współczynniki zapadalności występują w przedziale 65–79 lat, co wynika z akumulacji ekspozycji na czynniki rakotwórcze (głównie tytoń) i zmniejszonej efektywności naprawy uszkodzeń DNA w zaawansowanym wieku.

REGIONALNE RÓŻNICE W ZACHOROWALNOŚCI

Analiza danych wojewódzkich pokazuje zróżnicowanie geograficzne zachorowalności. Najwyższą częstość notuje się zazwyczaj w województwach północnych i zachodnich (kujawsko-pomorskie, warmińsko-mazurskie, łódzkie, śląskie), a najniższą w południowo-wschodnich (podkarpackie, lubelskie) [53, 54]. Wpływ na to ma m.in. częstość palenia tytoniu, zanieczyszczenia środowiska i urbanizacja.

W woj. kujawsko-pomorskim i warmińsko-mazurskim od lat 90. XX w. utrzymuje się wysoka zachorowalność u mężczyzn (np. w 2010 r. standaryzowany wskaźnik przekraczał 60/100 tys.), a w ostatnim dziesięcioleciu rośnie

ona także u kobiet [53, 54]. Z kolei w woj. podkarpackim zachorowalność jest najniższa w kraju, co koincydentnie łączy się z najmniejszym odsetkiem palaczy [53, 54]. Porównanie standaryzowanych współczynników zachorowalności na raka płuca w wybranych województwach w latach 2000 i 2020 – osobno dla mężczyzn i kobiet przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka płuca wg województw (2000 vs 2020).

Województwo	2000 – Mężczyźni (ASR/100 tys.)	2000 – Kobiety (ASR/100 tys.)	2020 – Mężczyźni (ASR/100 tys.)	2020 – Kobiety (ASR/100 tys.)
Dolnośląskie	64.0	12.5	32.0	16.0
Kujawsko-Pomorskie	80.0	13.5	40.0	20.0
Lubelskie	50.0	10.0	23.0	13.0
Lubuskie	67.0	12.0	33.0	19.0
Łódzkie	78.0	15.0	37.0	17.0
Małopolskie	55.0	11.0	25.0	13.0
Mazowieckie	62.0	12.0	28.0	15.0
Opolskie	60.0	11.0	28.0	14.0
Podkarpackie	48.0	8.0	22.0	12.0
Podlaskie	53.0	9.0	24.0	12.0
Pomorskie	70.0	13.0	34.0	18.0
Śląskie	72.0	14.0	35.0	17.0
Świętokrzyskie	58.0	10.0	26.0	13.0
Warmińsko-Mazurskie	75.0	13.0	38.0	17.0
Wielkopolskie	65.0	11.5	30.0	15.0
Zachodniopomorskie	68.0	12.5	33.0	18.0

Źródło: opracowanie własne na podstawie raportów KRN 2003 i 2022.

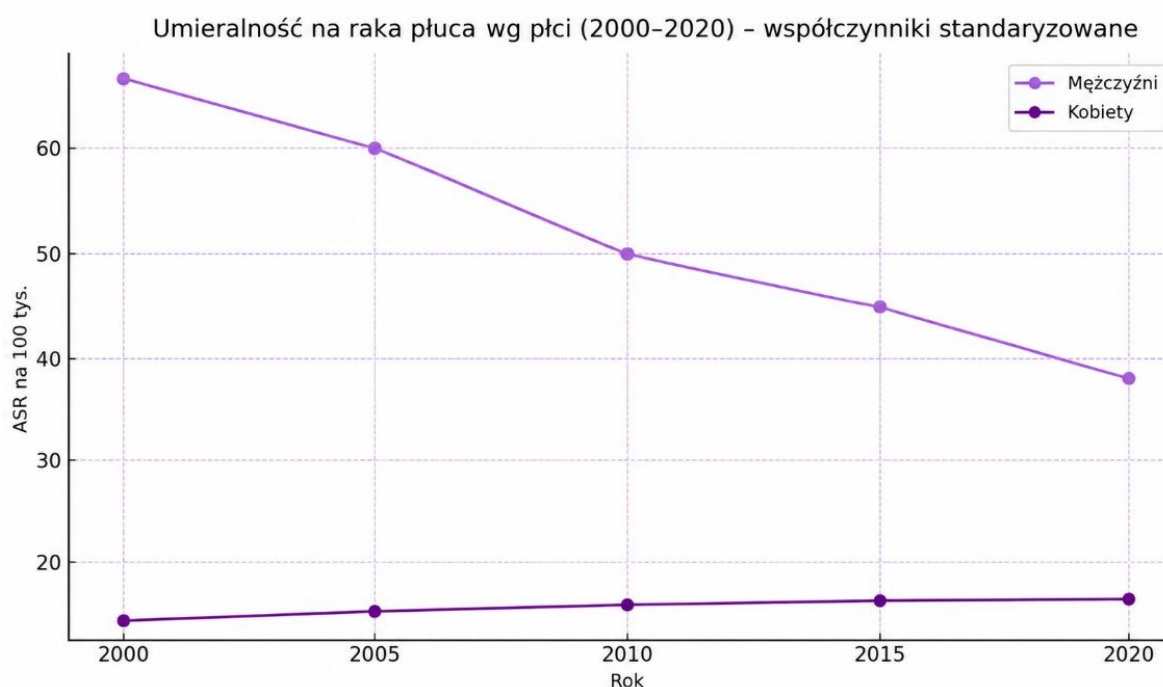
ANALIZA UMIERALNOŚCI NA NSCLC W POLSCE (2000–2020)

UMIERALNOŚĆ W OKRESIE 2000–2020

Rak płuca pozostaje dominującą przyczyną zgonów nowotworowych w Polsce zarówno u mężczyzn, jak i od około 2007 roku również u kobiet [47]. W latach 2000–2016 liczba zgonów wzrosła istotnie z 20 002 do 23 833, co łącznie w tym okresie dało ponad 375 tys. zgonów [42]. W drugiej dekadzie XXI

wieku liczba ta utrzymywała się w przedziale od 21 do 24 tys. przypadków rocznie.

Analizując standaryzowane współczynniki umieralności w latach 2000–2020 (Rycina 3), można zaobserwować wyraźne zmiany w dynamice umieralności w zależności od płci. W roku 2000 współczynnik ten dla mężczyzn wynosił 67/100 tys., podczas gdy dla kobiet tylko 13/100 tys. [39, 40]. Do roku 2020 wartości te znacząco się zmieniły, osiągając odpowiednio 38,7/100 tys. u mężczyzn oraz 16,7/100 tys. u kobiet [41, 43]. Obserwowany jest więc zdecydowany spadek umieralności wśród mężczyzn i jednoczesny wzrost u kobiet, co przyczyniło się do znacznego zmniejszenia różnicy między płciami - z początkowego stosunku 5:1 do poziomu około 2–3:1 w roku 2020 [12, 47]. Obecnie rak płuca odpowiada za około 26% wszystkich zgonów onkologicznych u mężczyzn i około 18% u kobiet [52].



Rycina 3. Umieralność na raka płuca wg płci (2000–2020) – współczynniki standaryzowane. Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN i GUS.



Pomimo znaczącego postępu w diagnostyce i leczeniu raka płuca, odsetek przeżyć 5-letnich pozostaje niski i wynosi od 10 do 15% [47]. W efekcie liczba zgonów w poszczególnych latach jest niemal równa liczbie nowych zachorowań. Najwięcej zgonów w ostatnich dekadach zarejestrowano w roku 2018 (23 695 przypadków) [3]. Rok 2020 przyniósł lekki spadek do około 22 tys. zgonów, co częściowo można tłumaczyć zakłóceniami w systemie diagnostyczno-sprawozdawczym związanymi z pandemią COVID-19. Mimo dynamicznego rozwoju nowych terapii (takich jak immunoterapia czy leki celowane), poprawa rokowania pozostaje umiarkowana. Obniżenie wskaźników umieralności obserwowane jest głównie dzięki zmniejszeniu liczby zachorowań u mężczyzn oraz efektywniejszej profilaktyce pierwotnej.

RÓŻNICE W UMIERALNOŚCI WEDŁUG PŁCI I GRUP WIEKOWYCH

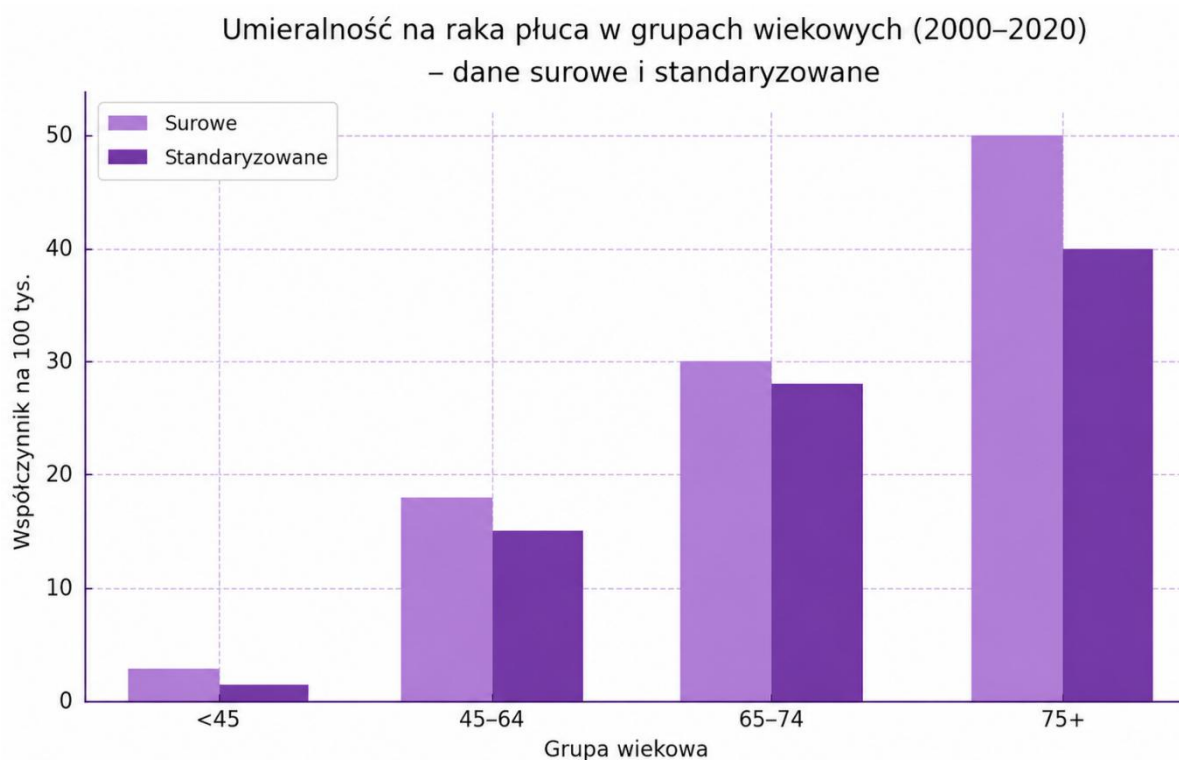
Płeć

Mężczyźni nadal ponoszą większe brzemienie zgonów – blisko 70% zgonów w 2020 r., jednak historycznie było to 80–85% [11, 12]. Wyraźny spadek umieralności mężczyzn (od lat 90.) to efekt ograniczenia palenia tytoniu i poprawy warunków życia. Kobiety z kolei doświadczają systematycznego wzrostu ryzyka zgonu – w 2000 r. zmarło 4,3 tys. kobiet, a w 2020 r. już 8,0 tys. [40, 41]. W niektórych województwach (np. świętokrzyskim) w ciągu ostatnich lat umieralność kobiet wzrosła o 20–25% [53]. Proporcja mężczyzn do kobiet w zgonach zmniejszyła się z 4:1 (2000 r.) do ok. 2:1 (2020 r.) [47].

Grupy wiekowe

Ponad 80% zgonów z powodu raka płuca występuje powyżej 65. roku życia [49]. U osób młodszych rak płuca stanowi niewielki odsetek przyczyn

zgonów, jednak w grupie 45–64 lat jest już jedną z wiodących przyczyn śmierci (zwłaszcza u mężczyzn) [27, 36]. U kobiet w tej grupie wiekowej rak płuca przesunął się z trzeciej na drugą pozycję w rankingu zgonów nowotworowych (po raku piersi) [47]. W populacji seniorów (≥ 70 lat) rak płuca pozostaje głównym zagrożeniem onkologicznym – odpowiada za 25–30% zgonów nowotworowych mężczyzn i 10–15% zgonów nowotworowych kobiet [47, 53]. Rycina 4 poniżej przedstawia przykładową strukturę zgonów na raka płuca w podziale wg grup wiekowych.



Rycina 4. Umieralność na raka płuca w grupach wiekowych (2000–2020) – dane surowe i standaryzowane. Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN i GUS.

REGIONALNE RÓŻNICE W UMIERLANOŚCI

Analogicznie jak w przypadku zachorowalności, umieralność na raka płuca jest najwyższa w regionach o największym odsetku palaczy, intensywnym uprzemysłowieniu oraz wysokim poziomie zanieczyszczenia środowiska,

a także w miejscach, gdzie dostęp do wczesnej diagnostyki jest utrudniony. Dane KRN wskazują, że województwa kujawsko-pomorskie, warmińsko-mazurskie, łódzkie i dolnośląskie charakteryzują się najwyższymi współczynnikami umieralności [53, 54], podczas gdy najniższą odnotowuje się w województwach podkarpackim i podlaskim, gdzie różnice w porównaniu do średniej krajowej sięgają nawet 30% [56]. Na te wyniki znacząco wpływa również dynamika zmian u kobiet: w niektórych województwach (np. świętokrzyskie, lubuskie) odnotowano w ostatnich latach najwyższe tempo wzrostu umieralności wśród kobiet, osiągające kilkanaście procent rocznie [53]. Szczegółowe dane o liczbie zgonów z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) przedstawiono w Tabeli 3 poniżej. W latach 2000–2020 liczba zgonów wśród mężczyzn stopniowo spadała, natomiast liczba zgonów kobiet wyraźnie wzrosła, co odzwierciedla zmiany zachodzące w strukturze palenia papierosów w poprzednich dekadach.

Tabela 3. Liczba zgonów z powodu NSCLC w Polsce w wybranych latach (2000, 2010, 2020). Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów, GUS.

Rok	Zgony – mężczyźni	Zgony – kobiety	Zgony – razem
2000	17000	3000	20000
2010	16000	6000	22000
2020	15000	7000	22000

Względnie lepsze wyniki (mniejsza liczba zgonów) odnotowuje się w województwach wschodnich, zwłaszcza podkarpackim, co łączy się z najmniejszą częstością palenia (ok. 18–20% dorosłych regularnie pali) oraz większą



udziałem obszarów wiejskich, gdzie styl życia może częściowo chronić przed rozwojem raka płuca [53]. W regionach północnych i zachodnich, o wyższej urbanizacji, odsetek palaczy jest istotnie większy (ponad 30% dorosłych) [53], co przekłada się na wyższe współczynniki umieralności. Uwzględniając długą latencję między ekspozycją (np. paleniem) a rozwojem raka płuca, regionalne zróżnicowanie w umieralności zmienia się powoli i dość stabilnie.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Analiza epidemiologiczna niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w Polsce w latach 2000–2020 ujawniła istotne zmiany w dynamice zachorowalności i umieralności, a także zróżnicowanie tych wskaźników pod względem płci, wieku i regionu zamieszkania. Choć całkowita liczba nowych przypadków raka płuca w Polsce utrzymywała się na względnie stałym poziomie – około 20–22 tysięcy rocznie – struktura demograficzna uległa znaczącej transformacji. Wśród mężczyzn odnotowano spadek zarówno liczby zachorowań, jak i umieralności, co przypisuje się sukcesom kampanii antytytoniowych i ograniczeniu nałogu palenia [59]. Z kolei u kobiet wystąpił wyraźny wzrost zapadalności i umieralności, który tłumaczony jest opóźnionym efektem wzrostu palenia tytoniu w poprzednich dekadach [60].

Postęp medycyny, w szczególności w zakresie diagnostyki obrazowej (TK, PET-TK), wprowadzenie badań molekularnych oraz dostęp do terapii celowanych i immunoterapii, przyczyniły się do poprawy rokowania chorych na NSCLC w Polsce, zwłaszcza w ostatnich latach analizowanego okresu [61,62]. Zwiększenie wykrywalności w stadium wczesnym i rozwój metod leczenia systemowego pozwalają obecnie na osiągnięcie 5-letnich przeżyć u około 13–14% chorych, co jeszcze dekadę temu było wynikiem nieosiągalnym [63].

Przeprowadzona analiza ujawniła również wyraźne zróżnicowanie demograficzne i regionalne. Najwyższą zapadalność i umieralność odnotowuje się w województwach północnych i zachodnich (np. kujawsko-pomorskie, łódzkie, śląskie), natomiast najniższą – w regionach wschodnich i południowo-wschodnich (podkarpackie, małopolskie) [64]. Obciążenie chorobą rośnie z wiekiem, a mediana wieku rozpoznania NSCLC wynosi ok. 67 lat [65]. Mimo tego, wśród kobiet zaobserwowano przesunięcie zachorowań w kierunku młodszych grup wiekowych, co wymaga dalszego monitorowania i może świadczyć o rosnącej ekspozycji młodszych pokoleń na czynniki ryzyka [60, 66].

W świetle uzyskanych wyników sformułowano następujące rekomendacje dla systemu ochrony zdrowia:

1. Wzmocnienie profilaktyki pierwotnej, w tym kontynuacja i rozszerzenie programów antytytoniowych, zwłaszcza wśród kobiet i młodzieży;
2. Zwiększenie dostępności do wczesnej diagnostyki, w tym wdrożenie ogólnokrajowego programu przesiewowego raka płuca z użyciem niskodawkowej tomografii komputerowej (LDCT) w grupach wysokiego ryzyka;
3. Usprawnienie ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej, obejmujące skrócenie czasu oczekiwania na badania, rozwój sieci laboratoriów wykonujących badania molekularne oraz szersze wykorzystanie kart DIL0;
4. Zapewnienie równomiernego dostępu do nowoczesnych terapii onkologicznych w skali kraju, a także rozwój ośrodków leczenia skojarzonego (Lung Cancer Units), umożliwiających kompleksową opiekę nad pacjentami [67,68].

Zidentyfikowane różnice geograficzne w dostępności świadczeń oraz skuteczności leczenia powinny stanowić podstawę do zróżnicowanego planowania działań interwencyjnych – zarówno w zakresie profilaktyki, jak i organizacji opieki onkologicznej.

Podsumowując, niniejsze opracowanie ma na celu nie tylko przedstawienie obecnego stanu epidemiologii NSCLC w Polsce, lecz przede wszystkim ukierunkowanie działań zmierzających do ograniczenia liczby nowych zachorowań i zgonów w przyszłości. Wdrożenie wskazanych rekomendacji może znacząco przyczynić się do poprawy wyników leczenia raka płuca, zwiększenia przeżywalności oraz zmniejszenia obciążenia tej choroby dla społeczeństwa i systemu ochrony zdrowia.

WYKAZ SKRÓTÓW

Skrót	Rozwinięcie / Objaśnienie
NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. Non-Small Cell Lung Cancer)
SCLC	Drobnokomórkowy rak płuca (ang. Small Cell Lung Cancer)
TK	Tomografia komputerowa
PET-CT	Pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (ang. Positron Emission Tomography – Computed Tomography)
LDCT	Niskodawkowa tomografia komputerowa (ang. Low-Dose Computed Tomography)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wersja 10 (ang. International Classification of Diseases – 10th Revision)
ESP 2013	Europejska populacja standardowa z 2013 roku (ang. European Standard Population 2013)



ASR	Standaryzowany współczynnik zachorowalności (ang. Age-Standardized Rate)
AAPC	Średnioroczna zmiana procentowa (ang. Average Annual Percent Change)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ESP	Europejska populacja standardowa
DILO	Karta diagnostyki i leczenia onkologicznego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny



PIŚMIENNICTWO

1. Jachowski A, Marcinkowski M, Szydłowski J, Grabarczyk O, Nogaj Z, Marcin Ł, Pławski A, Jagodziński PP, Słowikowski BK. Modern therapies of nonsmall cell lung cancer. *J Appl Genet.* 2023;64:695–711.2.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249.
3. Religioni U. Cancer incidence and mortality in Poland. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2020;8:329–334.
4. Godlewski D, Adamczak M, Wojtyś P. Experiences of cancer patients in Poland throughout diagnosis and treatment. *Eur J Cancer Care.* 2017;26(2):e12436.
5. Pankiewicz W, Minarowski Ł, Niklińska W, Naumnik W, Nikliński J, Chyczewski L. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45(2):65–74.
6. Czerw A, Deptała A, Partyka O, Pajewska M, Wiśniewska E, Sygit K, Wysocki S, Cipora E, Konieczny M, Banaś T, et al. Lung cancer screening—trends and current studies. *Cancers.* 2024;16:2691.
7. Stawiński G, Wrona A, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Lewicka E. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity in patients treated for non-small lung cancer: A review. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7195.
8. Kosacka M, Jankowska R. The epidemiology of lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol.* 2007;75:76-80.
9. Fabianová E, Szeszenia-Dabrowska N, Kjaerheim K, Boffetta P. Occupational cancer in Central European countries. *Environ Health Perspect.* 1999;107(Suppl 2):279-82.
10. Cigarette smoking and risk of lung cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;18(6):648.
11. Cai W, Lin D, Wu C, Li X, Zhao C, Zheng L, et al. EGFR, KRAS and ALK gene mutations in Chinese patients with non-small cell lung cancer: a comprehensive study of 1000 cases. *Oncol Lett.* 2013;5(1):190-4.
12. Zhang Y, Wang Z. Mechanisms of resistance to ALK inhibitors in non-small cell lung cancer and clinical strategies to overcome them. *J Hematol Oncol.* 2015;8:1. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009 May 22;324(5930):1029-33.
13. Liu S, Zhang J, Lin Y, Li W, Cao J, Guo L, et al. Association between exposure to airborne particulate matter less than 2.5 µm and lung cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Environ Int.* 2016;87:330-8.
14. Ramesh R, Vinoth Kumar R, Balakrishnan K. Oxidative stress and DNA damage in chronic exposure to air pollution in urban regions. *Sci Total Environ.* 2020;701:134503.
15. Huang R, Wei Y, Zhang Q, Chen R. Oxidative stress and its relationship with carcinogenesis in the context of air pollution. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(1):62-70.
16. Stabile LP, Dacic S, Land SR, Lenzner DE, Dhir R, Lucci A, et al. Combined analysis of estrogen receptor β-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin Cancer Res.* 2011;17(1):154-64.
17. Zhao Y, Butler EB, Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell Death Dis.* 2013;4:e532.
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74.
19. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192–iv237.
20. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2023.
21. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers – a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(10):778–90.
22. Remon J, Ahn MJ, Girard N, Johnson M, Kim DW, Lopes G, et al. Early and locally advanced non-small cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021 [Epub ahead of print].
23. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. Diagnosed but not treated: how to improve patient access to advanced NSCLC treatment in Europe. *IHE Report.* 2022.



24. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):108S–130S.
25. Fischer BM, Mortensen J, Hansen H, Vilmann P, Larsen S, Loft A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009;361(1):32–39.
26. Deangelis LM, Posner JB. Neurologic complications of cancer. *Semin Oncol*. 1983;10(3):299–310.
27. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Suminami Y, Kikuchi E, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;50(3):347–54.
28. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S–165S.
29. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: IARC; 2015.
30. Krzakowski M, Ramlau R, Roszkowski-Śliż K, et al. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w raku płuca. *Onkol w Prak Klin*. 2020;16(6):307–357.
31. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Bivona TG, et al. Personalized therapy in lung cancer: A call for action. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3(3):149–54.
32. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018–2028.
33. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the 7th edition. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706–14.
34. Ramalingam SS, Pawlish K, Gadgeel SM. Stage I and II non-small cell lung cancer. In: Olver I, Crowther D, eds. *ABC of Lung Cancer*. London: BMJ Books; 2017.
35. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–1723.
36. Guckenberger M, Wulf J, Grosu AL. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage non-small cell lung cancer – current standards and ongoing developments. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(4):1970–1986.
37. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–1929.
38. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92–98.
39. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–1985.
40. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113–125.
41. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–838.
42. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa: MZ; 2018.
43. Kowalski DM, Ramlau R, Krzakowski M, et al. *Onkologia w praktyce klinicznej: rak płuca w Polsce*. 2019; 15(3):93–100.
44. Wojciechowska U, Didkowska J, Męczekalski B, et al. Lung cancer incidence and mortality in Poland – trends and projections. *Epidemiol Rev* 2017;39(2):23–39.
45. Wrona A, Dziadziuszko R. Non-small-cell lung cancer in the elderly population in Poland: epidemiology and outcomes. *Adv Respir Med*. 2019;87(1):23–30.
46. Orłowski TM. Epidemiologia raka płuca – rola czynników środowiskowych i zawodowych. *Medycyna Pracy* 2018;69(1):1–9.
47. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. KRN, Warszawa; 2021.
48. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med*. 2016;4(5):117–125.
49. Ciuba A, Jassem J. Lung cancer in women: epidemiology, pathogenesis, and contemporary trends. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;115:7–10.



50. Krajowy Rejestr Nowotworów: Nowotwory złośliwe w Polsce 2018. Dostępne w: [<https://onkologia.org.pl>] (dostęp: 2023-07).
51. Wojciechowska U, Olasek P, Didkowska J. Cancer in Poland in 2020 – KRN, Narodowy Instytut Onkologii; 2022.
52. GLOBOCAN 2020. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Dostępne w: [<https://gco.iarc.fr/>] (dostęp: 2023-07).
53. Baza GUS: zgony według przyczyny i województwa 2000–2020. [<https://bdl.stat.gov.pl>] (dostęp: 2023-07).
54. Janiszewska D, Kaleta D, Wojtyła A. Rozpowszechnienie palenia tytoniu i jego wpływ na umieralność z powodu raka płuca w Polsce. *Przeegl Epidemiol.* 2015;69(1):55–99.
55. Ptaak A, Domagała-Kulawik J. Trends in lung cancer mortality in Poland. *Pneumonol Alergol Pol.* 2017;85(3):175–183.
56. Wojewódzki Rejestr Nowotworów (Pomorskie). Raport 2019. [Internet]. Dostępne na: <https://bip.aotm.gov.pl/> (dostęp: 2023-10).
57. Raport Wielkopolskiego Rejestru Nowotworów 2020. [Internet]. Dostępne na: <https://onkologia.org.pl> (dostęp: 2023-10).
58. Sławiński G, Jassem E. Changes in lung cancer incidence in Silesia region over two decades. *Pneumonologia i Alergologia Polska.* 2018;86(4):143–153.
59. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Warszawa: MZ/KRN; 2018.
60. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M. Lung cancer in women – the rising epidemic in Poland. *Cancer Epidemiol.* 2017;50:117–125.
61. Kowalski DM, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Immunotherapy in advanced NSCLC – current position in Polish clinical practice. *Onkologia w Praktyce Klinicznej.* 2020;16(2):89–95.
62. Jassem J. Standardy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca – zalecenia PTOK 2019. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2019;5(3):97–105.
63. Wojciechowska U, Olasek P, Cendrowski K. Lung cancer incidence and mortality in Poland 2000–2020: a comparison by sex. *BMC Cancer.* 2020;20(1):155–163.
64. Janiszewska D, Kaleta D. Regional differences in lung cancer prevalence and mortality in Poland. *Przeegl Epidemiol.* 2019;73(2):55–99.
65. Wrona A, Dziadziuszko R. Non-small-cell lung cancer in Poland: the role of age and histology. *Adv Respir Med.* 2020;88(1):23–25.
66. Ciuba A, Jassem J. The female face of lung cancer – epidemiology in Poland. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):5–13.
67. NIZP-PZH. Raport onkologiczny Polska 2021. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH; 2022.
68. Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych. Raport: „Rak płuca – perspektywa pacjenta”. Warszawa: PKPO; 2022.



MOTYWY PODJĘCIA DECYZJI O PRZEPROWADZENIU LASEROWEJ KOREKCJI U OSÓB ZE STWIERDZONĄ WADĄ WZROKU

Motives for undergoing laser vision correction in individuals with diagnosed refractive errors

Emilia Wawszczak^{1*}, Anna Ostapczuk²

¹*Wydział Medyczny Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego. Collegium Medicum UKSW w Warszawie, e.wawszczak@uksw.edu.pl (* autor korespondencyjny)*

²*Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie*

WPROWADZENIE

W życiu każdego człowieka niezwykle ważna jest możliwość odbierania bodźców wzrokowych. Dysfunkcja, bądź duże uszkodzenie wzroku wiąże się z wieloma poważnymi konsekwencjami. Dotyczy to szczególnie osób z dużymi wadami, które nie kwalifikują się do zabiegu laserowej korekcji. Funkcjonowanie ludzi ze słabym widzeniem, a zwłaszcza doświadczane na co dzień problemy, mają istotne znaczenie na podejmowaną przez nich aktywność osobistą i zawodową [1]. W celu ułatwienia kontaktu z otoczeniem podejmują wszelkie możliwe działania zaradcze.

Bez względu na wiek, wzrok pełni bardzo ważną funkcję. Prawidłowe widzenie i dobra ostrość wzroku jest źródłem informacji z otoczenia i na ich bezwzględnej podstawie powstaje realny obraz świata. Przy wykonywaniu codziennych czynności, podczas wszelkich treningów sportowych, w pracy zawodowej wzrok jest niezastąpiony oraz niezbędny. Dobra ostrość widzenia rzutuje na jakość życia i dostosowanie się do właściwego otoczenia. W czasach dominacji komputerów, telefonów komórkowych oraz różnych sprzętów elektronicznych, które z natury mają ułatwiać codzienne funkcjonowanie w dalszej perspektywie czasowej przyczyniają się jednak do pogorszenia widzenia. Oczy są stale



narażone na i napięcie już od najmłodszych lat. Szacuje się, że na świecie jest 50 procent ludzi z wadami wzroku. Jest to wynik spowodowany zarówno czynnikami cywilizacyjnymi, jak i genetycznymi. Często proponowaną metodą do skorygowania wady wzroku są szkła korekcyjne. Większość ludzi, zwłaszcza młodych nie chce nosić okularów ze względów estetycznych, ponieważ zaburzają ich poczucie atrakcyjności. Konieczność noszenia okularów jest przeszkodą w realizacji własnych potrzeb, dyskomfortu psychicznego i fizycznego, jak też ograniczeniem w wykonywaniu wielu form aktywności życiowych [1]. Dzięki dużym postępom w okulistyce od kilkunastu lat liczba osób noszących okulary zmniejszyła się. Chirurgia refrakcyjna, zwana chirurgią wad wzroku umożliwia skorygowanie wady widzenia i zapewnia jak najlepszą jakość wyraźnego patrzenia bez okularów i soczewek kontaktowych. Obecnie za najbezpieczniejszą metodę korekcji uznaje się metody laserowe, które znalazły zastosowanie w medycynie wraz z ich wynalezieniem.

Laser to generator promieniowania elektromagnetycznego o małej szerokości linii emisyjnej. Jest to narzędzie do wytwarzania zjawiska emisji wymuszonej. Może on wytwarzać trzy widma promieniowania zaliczane do zakresu widzialnego, podczerwonego i ultrafioletowego. Efekty wiązki laserowej zależą od miejsca naświetlania, rodzaju oddziaływania i skutków tej ekspozycji. Wyróżnia się trzy rodzaje oddziaływań laserowych w medycynie: fotoablacyjne, fotodestrukcyjne i fototermiczne.

Wykonywanie zabiegów chirurgii refrakcyjnej w okulistyce z wykorzystaniem lasera służy poprawie komfortu życia z wadą wzroku. Polegają one na fizycznej ingerencji w oku ze stwierdzoną wadą refrakcji i skorygowanie ostrości wzroku do jak najlepszego poziomu widzenia. Pomysł chirurgii refrakcyjnej rogówki zrodził się w XIX wieku. Pierwszą zastosowaną metodą, która rozwinęła się w latach siedemdziesiątych XX wieku była keratotomia radialna. Polegała ona na ręcznym wykonaniu promienistych nacięć rogówki w kilku miejscach, poza osią widzenia. W zależności od głębokości, lokalizacji i odległości nacięć



względem siebie uzyskiwano różne stopnie spłaszczenia części centralnej rogówki, a w efekcie korekcję krótkowzroczności [2].

Rok 1990 jest uważany jako początek współczesnej chirurgii refrakcyjnej. Wykonano pierwszy zabieg LASIK. Wykorzystuje się go do korygowania wad krótkowzroczności, dalekowzroczności i astygmatyzmu. Obecnie jest jedną z najbardziej popularnych i często wykonywanych form laserowej korekcji. Nie wymaga on usunięcia nabłonka. Utworzenie mechaniczne płatek rogówki powstaje przy pomocy mikrokeratomu. Po utworzeniu zostaje on odwrócony i za pomocą lasera ekimerowego kształtowana jest rogówka. Płatek rogówki powraca na swoje miejsce po zakończonym laserowaniu. Grubość rogówki jest przed zabiegiem ściśle określona i dokładnie wyliczona komputerowo dla każdego rodzaju wady i jej wielkości. Zabieg trwa na każdym oku kilkanaście minut i jest bezbolesny. Ostrość widzenia poprawia się już w ciągu kilku godzin po zabiegu i stabilizuje się stopniowo na przełomie 2 – 3 tygodni. LASIK jest metodą głęboką, która umożliwia skorygowanie większych wad wzroku.

Korekcję obu oczu najczęściej wykonuje się bezpośrednio po sobie. Wszystkie procedury laserowej korekcji są to zabiegi o długim okresie obserwacji i uznane są za bezpieczne. Bezwzględny warunkiem wykonania takiego zabiegu jest stabilizacja wady refrakcji oraz ukończone 18 – 21 lat. Bardzo istotna jest szczegółowa i odpowiednia kwalifikacja pacjentów. Usunięcie wielkości wady wzroku zależy od kształtu i grubości rogówki pacjenta. W zależności od procedur rogówkowych można skorygować wady sferyczne w zakresie od -12 Dsph do +6 Dsph, a wadę cylindryczną do 6 Dcyl. Najważniejszym przeciwwskazaniem do chirurgii refrakcyjnej jest brak stabilizacji wady, zespół suchego oka oraz częste i aktywne zapalenia przedniego odcinka oka [3].

Laserowa korekcja wzroku to zabieg chirurgiczny trwający krótko. W związku z zastosowaniem znieczulenia miejscowego w postaci kropli jest on bezbolesny. Efekty działania lasera poprawiają jakość widzenia. Do zabiegów laserowych zalicza się wiele technik, dobieranych w zależności od wady

wzroku. Nowoczesne rozwiązania i specjalistyczny sprzęt istotny jest dla komfortu, dokładności i bezpieczeństwa pacjenta. Rodzaj techniki laserowej jest zawsze dobierany indywidualnie do potrzeb i w zależności od wady wzroku jaka powinna być zredukowana w każdym oku. O możliwości wykonania laserowej korekcji oraz o wyborze metody leczenia decyduje lekarz na podstawie wyników badań uzyskanych podczas szczegółowej kwalifikacji i wnikliwego wywiadu medycznego. Na wartość skorygowania wady i rodzaj zabiegu wpływa wiele czynników, do których należą: budowa anatomiczna oka, rodzaj wady, wyniki keratometrii (zwanej również oftalmometrią), grubość rogówki, rozmiar źrenicy w ciemności, wskazania medyczne, wymagania wzrokowe, tryb życia pacjenta z uwzględnieniem oczekiwań, rodzaj wykonywanego zawodu [4].

Bez względu na wybór metody laserowej korekcji wzroku, oczy muszą być w dobrej kondycji ogólnej. Jeśli występują schorzenia narządu wzroku, powinny one być wyleczone przed wykonaniem zabiegu.

Wdrażając metody laserowe w odniesieniu do korygowania wad wzroku oczekuje się od nich: przywrócenia pełnej ostrości wzroku, zapewnienia pacjentom poczucia komfortu i wolności, poprawy jakości życia, umożliwienia szybkiego powrotu do obowiązków codziennych, zapewnienie bezbolesnej i szybkiej procedury zabiegowej, osiągnięcia długotrwałych, a w zdecydowanej większości stałych efektów [5].

Celem pracy była analiza motywów decydujących o podjęciu przez osoby ze stwierdzoną wadą wzroku decyzji o poddaniu się zabiegowi laserowej korekcji.

Materiał i metoda Badanie przeprowadzono w Klinice Okulistycznej CM „Mavit” w Warszawie. Trwało od 1 września do 15 grudnia 2023 roku. Zastosowano metodę sondażu diagnostycznego z techniką ankietowanie z anonimowym kwestionariuszem używanym w klinice do kwalifikacji chorych do laserowej korekcji wady wzroku poszerzonym o dane socjodemograficzne.



Wyniki W badaniu wzięło udział 104 osoby, z których 46 to mężczyźni, a 58 to kobiety. Dane pokazują, że respondenci różnią się wiekiem, z czego największa liczba osób mieściła się w przedziale wiekowym od 31 do 40 roku życia – 41 respondentów. W następnej kolejności najliczniejszą grupę stanowią osoby w wieku 41-51 lat – 31 respondentów. Najmniejszą grupę tworzą osoby w wieku 52-55 lat – 9 respondentów. Wiek 21-30 lat był reprezentowany przez 23 osoby. Największą liczbę respondentów stanowiły osoby zamieszkujące miasto stołeczne Warszawę – 38 osób. Kolejną największą grupę stanowiły osoby zamieszkujące miasta wojewódzkie – 29 respondentów. 21 osób ankietowanych zamieszkiwało na wsi. Najmniej liczną grupę respondentów stanowiły osoby zamieszkujące miasta inne (tzn. niestołeczne i niewojewódzkie) – 16 respondentów.

W kwestii wykształcenia największą grupę stanowili respondenci posiadający wykształcenie wyższe – 71 osób. Kolejną najliczniejszą grupę respondentów stanowiły osoby z wykształceniem średnim – 24 respondentów. Najmniej liczne grupy respondentów stanowiły osoby z wykształceniem zawodowym i podstawowym – odpowiednio 7 i 2 osoby. Otrzymane dane wskazują, że respondenci wykonują różnego rodzaju pracę. Największą grupę stanowiły osoby wykonujące pracę umysłową – 77 respondentów. Następną w kolejności grupę stanowili respondenci wykonujący pracę fizyczną – 27 osób oraz zarówno pracę umysłową, jak i fizyczną – 14 respondentów.

Otrzymane dane wskazują, że największa grupa respondentów decydując się na zabieg laserowej korekcji wady wzroku kieruje się poprawą jakości i komfortu życia – 87 badanych. Kolejnym najczęściej deklarowanym powodem jest chęć pozbycia się okularów – 50 respondentów. 23 ankietowanych wskazało na cele zawodowe jako motywację poddania się laserowej korekcji wady wzroku, zaś tylko 3 osoby wskazały inne motywy, tzn. pasje sportowe, chęć pozbycia się soczewek i poprawę wyglądu zewnętrznego.



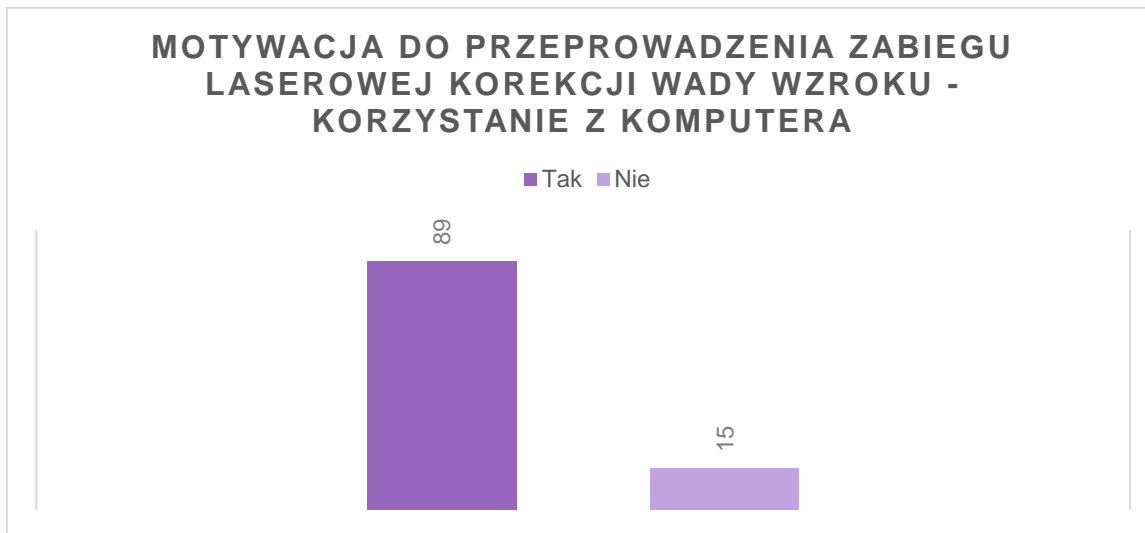
Rycina 1. Dane przedstawiające motywację pacjentów do przeprowadzenia zabiegu laserowej korekcji wzroku.

Otrzymane dane wskazują, że narażenie w życiu zawodowym lub codziennym na urazy z powodu noszenia okularów zaledwie w przypadku 23 respondentów zdecydowało o podjęciu decyzji o leczeniu laserowym. Świadczyć to może o zdystansowaniu osób badanych do podejmowania ryzyka (27 respondentów wykonuje pracę fizyczną, która w większym stopniu niż praca umysłowa – wiąże się z ryzykiem).



Rycina 2. Dane przedstawiające motywację do przeprowadzenia laserowej korekcji wzroku ze względu na ryzyko urazów.

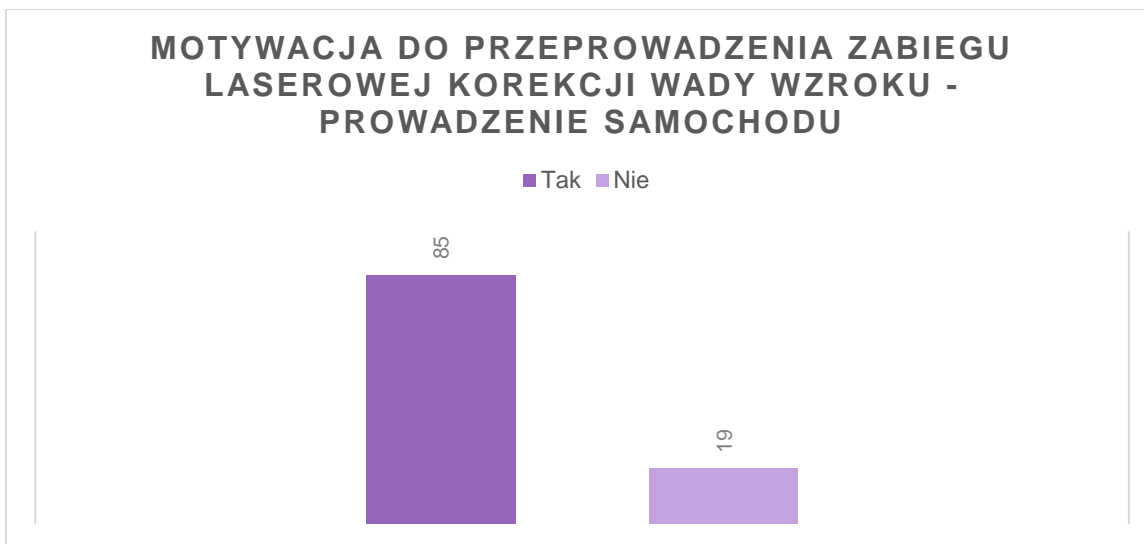
Drugim motywem decydującym o poddaniu się zabiegowi laserowej korekcji wady wzroku jest fakt korzystania w pracy lub/i życiu codziennym z komputera.



Rycina 3. Dane przedstawiające motywację do przeprowadzenia zabiegu laserowej korekcji wady wzroku z uwagi na korzystanie z komputera.

Otrzymane dane w tym przypadku potwierdzają zależność między rozwojem cywilizacyjnym i jednostkami chorobowymi z nim związanymi. Ponad 85% respondentów wskazała, że korzystanie z komputera miało decydujące znaczenie o podjęciu decyzji o poddaniu się zabiegowi laserowej korekcji.

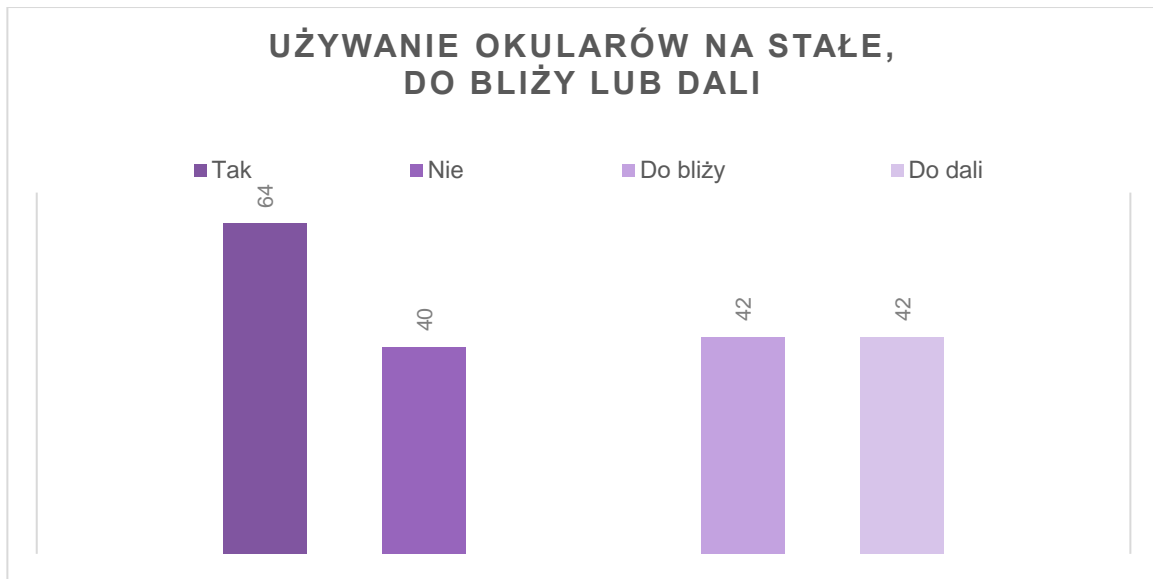
Trzecim motywem decydującym o poddaniu się zabiegowi laserowej korekcji wady wzroku jest fakt prowadzenia w pracy lub/i życiu codziennym samochodu.



Rycina 4. Dane przedstawiające motywację do przeprowadzenia zabiegu laserowej korekcji wady wzroku z uwzględnieniem konieczności prowadzenia samochodu.

Otrzymane dane w tym, jak i w poprzednim przypadku potwierdzają ścisłą zależność zmian cywilizacyjnych i jednostek chorobowych oczu. Ponad 85% respondentów wskazała, że prowadzenie samochodu zdecydowało o podjęciu pozytywnej decyzji o zabiegu. Taki wynik sugeruje świadome zrozumienie zasad bezpiecznych praktyk prowadzenia pojazdów, do czego niezbędne jest prawidłowe widzenie.

Kolejny wykres przedstawia podział respondentów na używających okulary na stałe lub sporadycznie oraz prezentuje typ stosowanych okularów, tzn. do bliży lub dali.

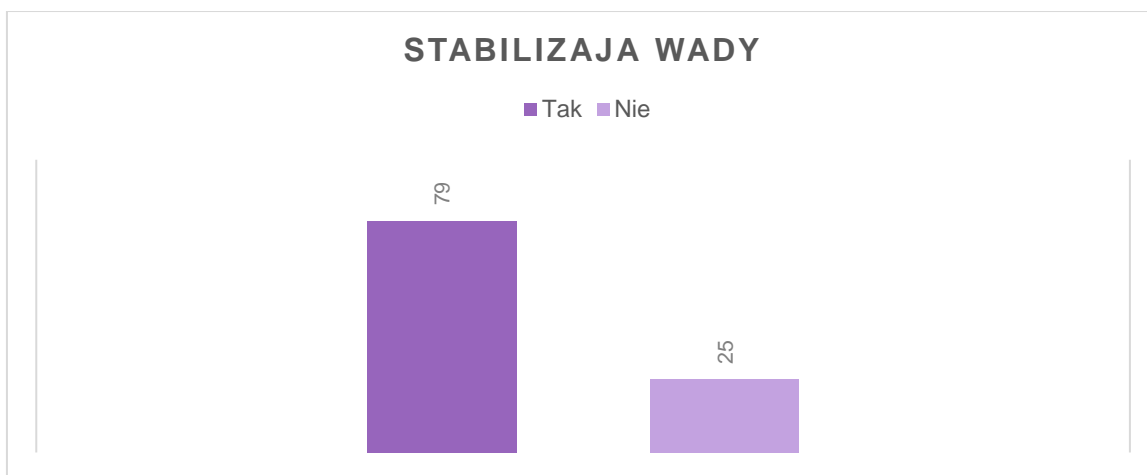


Rycina 5. Dane przedstawiające używanie okularów na stałe, okularów do bliży lub dali.

Otrzymane wyniki wskazują, że ponad połowa respondentów, (64 osoby) jest zmuszona używać na stałe w życiu zawodowym i codziennym okularów. Łącznie aż 84 respondentów zmuszona jest ze względu na wadę wzroku posługiwać się okularami. 42 osoby ankietowane używa okularów do bliży i 42 osoby okularów do dali.

Analiza powyższych danych jest istotna dla zrozumienia potrzeb respondentów poddających się laserowej korekcji wady wzroku. Wskazują one na potrzeby korekcji w zależności od wady wzroku. Wysoka liczba osób noszących okulary na stałe wskazuje na potrzebę rozwiązania długoterminowej korekcji wady wzroku. Stosowanie okularów do bliży lub dali wskazuje na potrzebę korekcji w różnych obszarach widzenia.

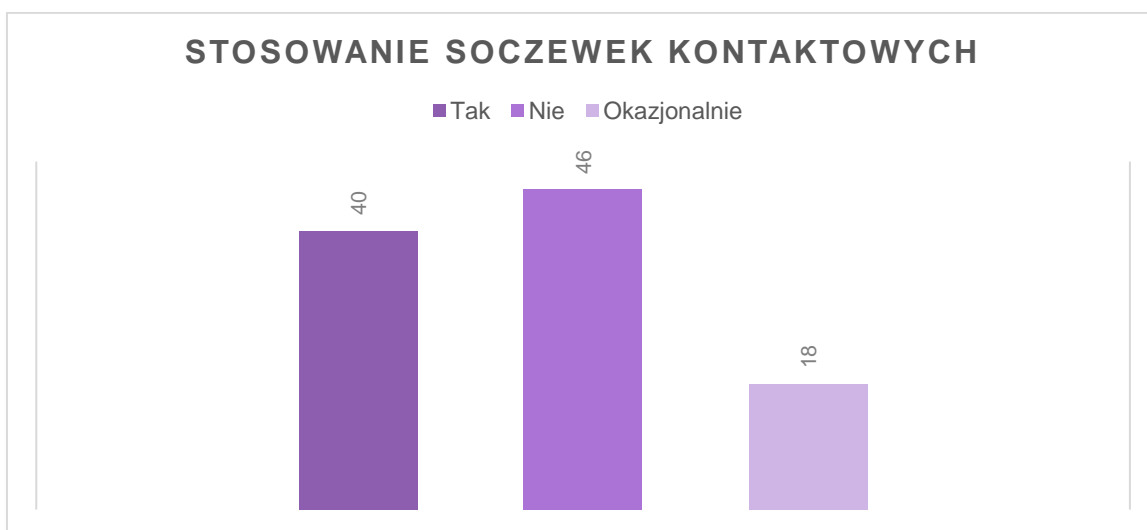
Kolejny wykres przedstawia dane dotyczące stabilizacji wady wzroku u respondentów.



Rycina 6. Dane przedstawiające stabilizację wady u respondentów.

Analiza danych zaprezentowanych na wykresie nr 11 dostarcza cennych informacji na temat przebiegu choroby oraz skuteczności działań leczniczych lub korekcyjnych, takich jak np. noszenie okularów lub soczewek kontaktowych, czy też przeprowadzonych wcześniej zabiegów korekcji wzroku. U 79 respondentów doszło do stabilizacji wady wzroku. Świadczy to o fakcie, że u tych osób wada wzroku nie uległa dalszemu pogorzeniu i osiągnęła pewien punkt stabilności, który mógł zdecydować o podjęciu prób poszukiwania dalszego leczenia lub korekcji.

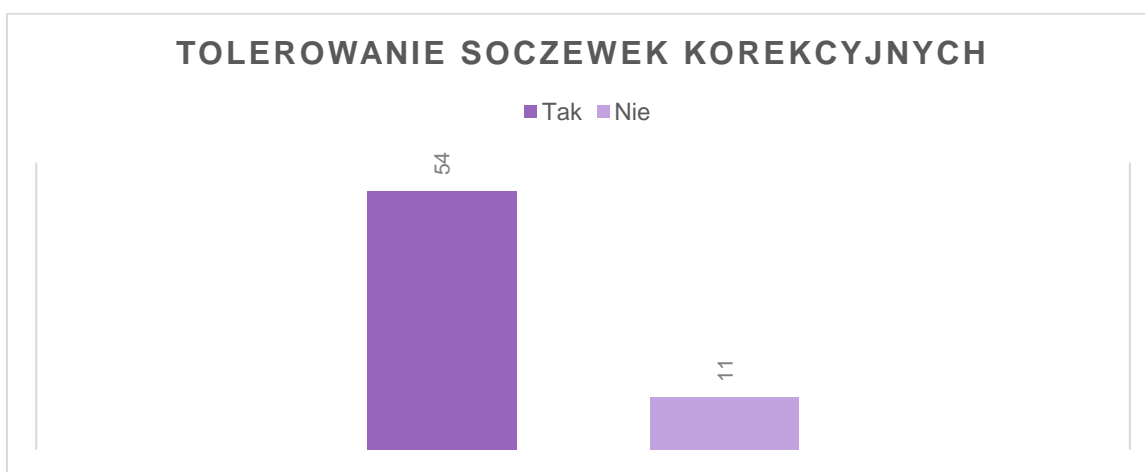
Następny wykres prezentuje dane dotyczące stosowania soczewek korekcyjnych przez respondentów.



Rycina 7. Dane przedstawiające stosowanie soczewek korekcyjnych w grupie badanej.

Otrzymane wyniki wskazują, że 40 respondentów regularnie stosuje soczewki kontaktowe, zaś 46 ich w ogóle nie używa. Przez 18 osób ankietowanych soczewki kontaktowe lub soczewki są używane okazjonalnie.

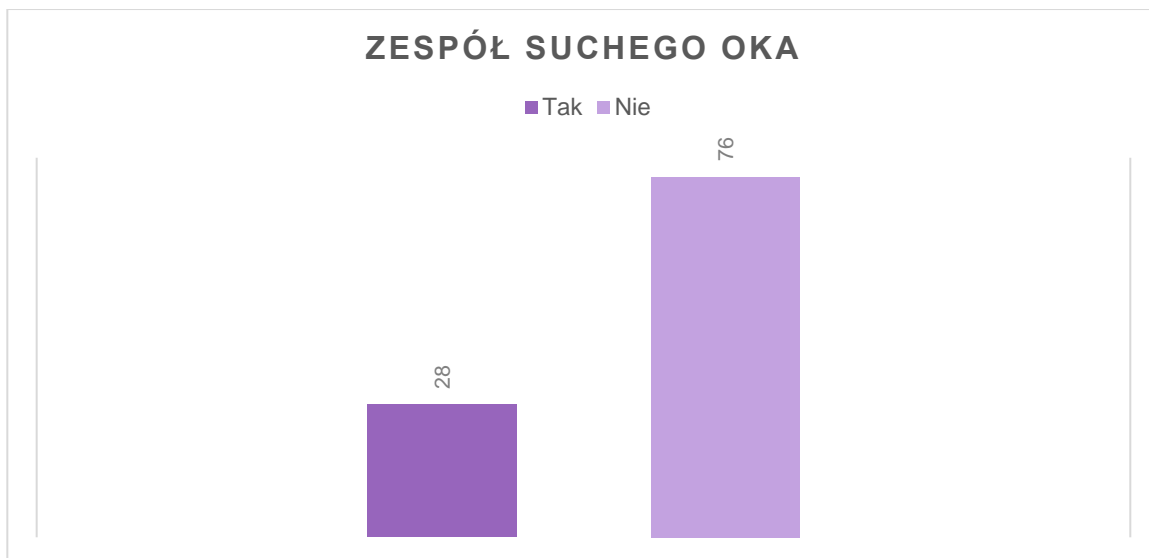
Analiza danych z wykresu nr 12 jest istotna dla zrozumienia preferencji związanych z korekcją wady wzroku w badanej grupie respondentów. Wskazuje na różnorodność podejść do korekcji wzroku, co jest istotne przy planowaniu działań związanych ofertą produktów korekcyjnych. Oceniono także tolerowanie soczewek korekcyjnych przez respondentów z uwzględnieniem zalet i wad wynikających z ich budowy.



Rycina 8. Dane przedstawiające tolerowanie soczewek korekcyjnych.

Zdecydowana większość respondentów używających na stałe lub okazjonalnie soczewek korekcyjnych stwierdziła, że są tolerancyjni w stosunku do soczewek. Jedynie 11 osób ankietowanych stwierdziło brak takiej tolerancji. Dzięki tej informacji możliwe jest lepsze zrozumienie jak wiele osób ma trudności z tolerowaniem soczewek korekcyjnych (tzn. jedna na pięć) w omawianym badaniu. Jest to istotne dla oceny wygody i użyteczności tych produktów w kontekście opieki zdrowotnej oczu.

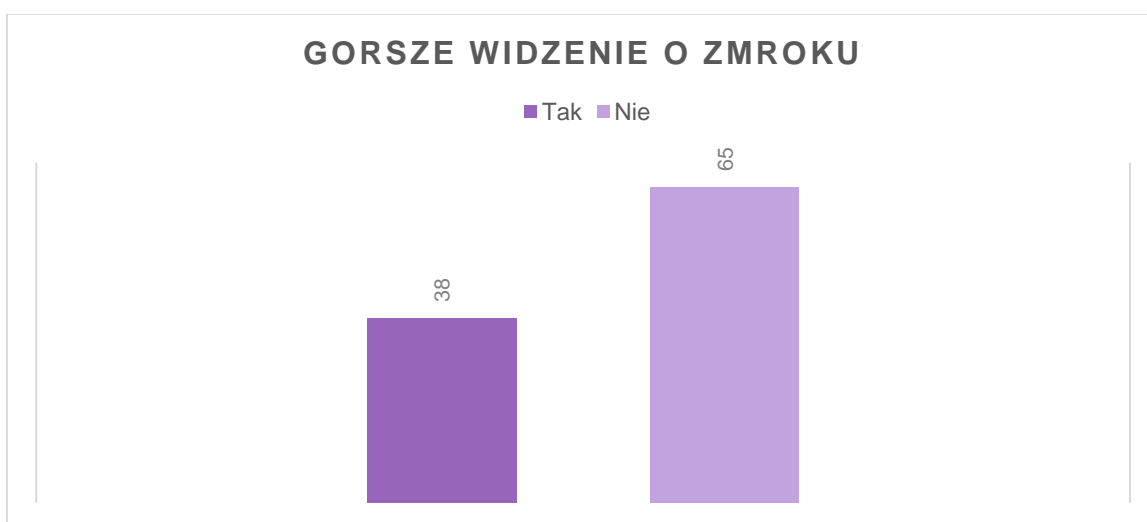
Następny wykres prezentuje występowanie zespołu suchego oka u respondentów.



Rycina 9. Dane przedstawiające występowanie zespołu suchego oka.

Otrzymane wyniki wskazują, że około jedna trzecia część respondentów (28 osób) doświadcza skutków zespołu suchego oka. Informacja ta jest istotna dla oceny komfortu noszenia soczewek kontaktowych oraz dla identyfikacji potencjalnych problemów zdrowotnych związanych ze zdrowiem oczu. Występowanie suchości oczu może wymagać stosowania odpowiednich środków lub korekty rodzaju lub parametrów soczewek kontaktowych.

Kolejny wykres prezentuje występowanie u respondentów gorszego widzenia po zmroku.



Rycina 10. Dane przedstawiające gorsze widzenie po zmroku.



Otrzymane dane wskazują, że 38 respondentów zgłosiło gorsze widzenie po zmroku. Zdecydowana większość osób badanych, tzn. 65, nie potwierdziła takiej przypadłości. Jedna osoba zaś nie udzieliła odpowiedzi. Informacja ta jest istotna dla oceny jakości widzenia respondentów w różnych warunkach oświetleniowych i porach dnia oraz dla identyfikacji ewentualnych problemów ze zdrowiem oczu, które mogą wpływać na zdolność widzenia w warunkach słabego oświetlenia.

Dyskusja

Wady wzroku należą do najczęstszych problemów wysokorozwiniętej technologicznie cywilizacji. Nieprawidłowe widzenie to wynik niezdolności układu optycznego oka do właściwego skupienia promieni świetlnych na siatkówce. W świetle systematyki klinicznej wyróżnia się następujące rodzaje wad: wrodzone, nabyte w wyniku urazu, nabyte w wyniku procesu starzenia się, nabyte z powodu przebytej choroby.

Stan prawidłowego funkcjonowania oka określany jest mianem normowzroczności. Polega ona na tym, że biegnące promienie świetlne od odległych przedmiotów zostają w oku nieakomodującym prawidłowo skupione na siatkówce. Moc układu optycznego oka miarowego zgadza się z długością osi gałki ocznej. Do najczęściej występujących wad wzroku należą: krótkowzroczność, nadwzroczność, astygmatyzm i prezbiopia [6].

Krótkowzroczność (zwana również *myopią*) polega na tym, że moc optyczna, która wynika z kształtu rogówki jest zbyt długa w stosunku do długości gałki ocznej. Obraz powstaje przed siatkówką. Osoby cierpiące na krótkowzroczność widzą dobrze z bliskiej odległości, natomiast przedmioty i osoby, znajdujące się w oddali są zamazane, niewyraźne. Ta wada wzroku utrudnia prowadzenie pojazdów, poruszanie się o zmierzchu i w nocy, czy uprawianie sportu. Krótkowzroczność występuje w każdym wieku. Rozpoczyna się już w dzieciństwie, stabilizuje się między osiemnastym, a trzydziestym rokiem



życia. Związane jest to z zakończeniem procesu wzrostu gałki ocznej. Długość oka normowzrocznego (tzn. bez wady wzroku) wynosi ok. 22 mm, natomiast długość u krótkowidza jest większa - od 24 mm. Prawdopodobieństwo wystąpienia tej wady wzroku jest zdecydowanie wyższe u osób, których rodzice lub dziadkowie cierpieli na krótkowzroczność [7].

Nadwzroczność określana jest również jako dalekowzroczność (hyperopia). Istnieje z powodu zbyt krótkiej gałki ocznej, jak również zbyt małej siły łamiącej światło; obraz wówczas powstaje za siatkówką. Sygnały nadwzroczności zależą od wielkości wady i od wieku. U niektórych dzieci ta wada występuje po urodzeniu, ale mija w miarę dojrzewania i rozwoju narządu wzroku. Należy badać wzrok dziecka, aby sprawdzić, czy nadwzroczność ustępuje. Osoby młode posiadają silną akomodację i pozornie te objawy u nich nie występują. Dalekowzroczność utrudnia ostre widzenie przedmiotów znajdujących się blisko, co powoduje liczne problemy w życiu codziennym, takie jak pisanie, czytanie lub wykonywanie zadań precyzyjnych. Często prowadzi to do bólów głowy i oczu, czy też zmęczenia. Skorygowanie nadwzroczności podobnie jak w przypadku krótkowzroczności, polega na stosowaniu soczewek kontaktowych, okularów bądź wykonaniu operacji laserowej, tzw. zabiegu refrakcji [8].

Astygmatyzm jest często wadą towarzyszącą krótkowzroczności, jak i nadwzroczności. Polega na zniekształceniu widzenia przez niesymetryczność rogówki. Skupienie promieni światła w gałce ocznej następuje w różnej odległości od siatkówki. Ta wada wzroku jest często spowodowana niesferycznym kształtem centralnego obszaru rogówki. Pojawia się niezależnie od wieku. Osoby mające astygmatyzm skarżą się na słaby wzrok, który związany jest z zamglonym widzeniem przedmiotów dalekich i bliskich. Wyróżnia się dwa rodzaje astygmatyzmu: regularny i nieregularny.

Prezbiopia, zwana inaczej starczowzrocznością, nie jest wadą refrakcyjną ani patologiczną zmianą. Stanowi ona naturalny proces starzenia się soczewki. Efektem pogorszenia widzenia jest to, że wraz z wiekiem soczewka



zwiększa swoją objętość, a traci zdolność akomodacji i elastyczność. Przy fizjologicznym procesie akomodacji dochodzi do zwężenia źrenicy i uwypuklenia powierzchni soczewki. Przy patrzeniu w dal mięsień rzęskowy jest rozluźniony, a więzadła soczewki z ciałem rzęskowym są napięte. Obniżenie akomodacji związane z wiekiem jest wynikiem zmniejszenia dystansu między soczewką, a ciałem rzęskowym, jak też słabym napięciem włókien rzęskowych. Pojawia się wówczas problem dobrego widzenia z bliskiej odległości. Osoba powyżej 45 roku życia często odsuwa od siebie tekst, aby lepiej go dostrzec, ale niestety z czasem to nie wystarcza. Objawy prezbiopii wcześniej występują u kobiet, jak też u osób z nadwzrocznością niż z krótkowzrocznością [9].

Jednym z głównych motywów, który skłania osoby z wadami wzroku do podjęcia decyzji o poddaniu się laserowej korekcji jest poprawa jakości życia oraz poprawa komfortu osobistego, tj. funkcjonowania w życiu codziennym bez okularów lub soczewek kontaktowych. Czynności takie jak czytanie, prowadzenie pojazdu czy praca przy komputerze, mogą być znacząco utrudnione przez wady wzroku. Poprawa jakości jest więc głównym motywem, który skłania pacjentów do podjęcia decyzji o zabiegu [10].

Wygląd zewnętrzny i aspekty estetyczne odgrywa istotną rolę w życiu ludzi. Wpływają na lepsze lub gorsze samopoczucie w grupie rówieśników, w pracy, w relacjach i związkach osobistych. W niektórych społecznościach wady wzroku i wynikające z nich ograniczenia są powodem wykluczenia. W związku z powyższym wiele osób nie akceptuje siebie w okularach, szczególnie jeśli ze względów ekonomicznych nie mogą sobie pozwolić na aktualnie promowane modele. Eliminując konieczność ich noszenia liczą na poprawę wyglądu, zwiększenie poczucia własnej wartości i pewności siebie [11]. Ponadto noszenie okularów w zależności od wykonywanego zawodu, szczególnie w pracy fizycznej może narażać na urazy. Poddanie się zabiegowi laserowej korekcji i zaprzestanie noszenia okularów dla części respondentów może wpłynąć na poprawę bezpieczeństwa i komfortu pracy [12].



Wiele osób podejmujących decyzję o laserowej korekcji wady wzroku postrzega ten zabieg jako swoistą inwestycję w siebie i swoją przyszłość. Choć procedura jest kosztowna, wielu pacjentów uważa, że zabieg przyniesie korzyści długoterminowe. Koszty regularnych zakupów okularów, soczewek kontaktowych i płynów do ich pielęgnacji są wysokie, stąd z ekonomicznego punktu widzenia laserowa korekcja jest również bardziej opłacalna.

Dla osób prowadzących aktywny tryb życia lub uprawiających wyczerpująco sport, korekcja wad wzroku zwykle zwiększa bezpieczeństwo podczas treningów, tym samym przyczyniając się do poprawy wyników.

Motywy decydującym o podjęciu laserowej korekcji wzroku są też względy zawodowe. Są grupy profesji wymagające doskonałego wzroku, takie jak piloci, pracownicy wojskowi, chirurdzy czy strażacy [12]. Przy rekrutacji do tych formacji dobry wzrok jest podstawą, a najpopularniejsze formy korygowania wad w postaci okularów, czy szkieł kontaktowych powodują dyskwalifikację na początku procesu, stąd szczególnie u młodych osób silna motywacja do permanentnego zakończenia problemów ocznych w postaci wyboru laserowej korekcji wzroku.

PODSUMOWANIE

Przeprowadzone badania były próbą analizy czynników wpływających na proces podejmowania decyzji przez pacjentów z wadą wzroku dotyczących korzystania z procedur laserowej korekcji wzroku. Badania wykazały zróżnicowane motywacje obejmujące zarówno czynniki bezpośrednio przyczyniające się do poprawy jakości i bezpieczeństwa wykonywania czynności dnia codziennego, wybór drogi zawodowej, jak i determinanty wpływające na poczucie piękna, wzrost atrakcyjności i poczucie własnej wartości na poziomie samooceny.



PIŚMIENNICTWO

1. Brzuzy G.: Jakość życia osób z trwałym i postępującym uszkodzeniem wzroku. [w]: Społeczne konteksty choroby przewlekłej. Synowiec-Piłat M., Łaska-Formejster A. (red.). Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego, Łódź 2013, 159-177.
2. Walland MJ. We can, but should we? The place of new technology in ophthalmology. *Clin Exp Ophthalmol* 2015, Dec. 43, 9, 784-786.
3. Ulińska M., Wójcicka-Balińska I., Kmera-Muszyńska M. Zastosowanie laserów w okulistyce – nowe możliwości. *Okulistyka* 2014, 4, 51.
4. 17. Wierzbowska J., Czarnota-Nowakowska B.: Laserowa korekcja wad wzroku. Fakty i mity. Grupa Wydawnicza Medical Education, Warszawa 2021.
5. Szaflik J., Liberek I., Szaflik J.P., Chirurgia refrakcyjna wczoraj i dziś. *Okulistyka* 2000, 2, 1-3.
6. Nowa jakość widzenia. Laserowa Korekcja wad wzroku – Informator dla pacjentów, Centrum Medyczne MAVIT, Warszawa 2013.
7. Kański J.J., Szaflik J., *Okulistyka kliniczna*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2009.
8. Grzeszkowiak J., Wierzbowska J., Choosing the right surgical treatment for hyperopia, *Ophtha Therapy* 2022, Vol. 9, 2, 34, 143-148.
9. Właż A., Czarnota-Nowakowska B., Wierzbowska J. Presbyond LBV – laserowa korekcja starczowzroczności. *Okulistyka* 2021, 4, 29-31.
10. Brzuzy G., Uszkodzenie wzroku a poczucie jakości życia. *Rocznik Naukowy Kujawsko-Pomorskiej Szkoły Wyższej w Bydgoszczy. Transdyscyplinarne Studia o Kulturze (i) Edukacji* 2008, 3, 137-150.
11. Oleś P., Staudent S., Toczółowski J. (red.): *Ja świata mniej widzę. Zaburzenia widzenia a jakość życia*. Towarzystwo Naukowe KUL, Lublin 2002.
12. Brzuzy G.: Praca zawodowa a jakość życia osób z niepełnosprawnością. [w]: *Polityka społeczna w kontekście wychowania, edukacji i rynku pracy*. Paszkowicz M. A., Kochan K. (red.). Polskie Towarzystwo Ekonomiczne w Zielonej Górze, Zielona Góra 2020, 11-22.



POZIOM STRESU WŚRÓD STUDENTÓW NA KIERUNKACH MEDYCZNYCH I POKREWNYCH

Stress Levels Among Students in Medical and Related Fields

Łukasz Małż¹, Katarzyna Mąka¹, Sara Nejman¹, Żaneta Anna Mierzejewska^{1*}

¹Politechnika Białostocka, Wydział Mechaniczny, Instytut Inżynierii Biomedycznej; a.mierzejewska@pb.edu.pl (* autor korespondencyjny)

WPROWADZENIE

Stres ma rzeczywisty wpływ na wszystkie układy organizmu – oddechowy, hormonalny, żołądkowo-jelitowy, nerwowy, mięśniowy i rozrodczy. Ostry powoduje wzrost częstości akcji serca, silniejsze skurcze mięśnia sercowego, rozszerzenie serca i przekierowanie krwi do dużych mięśni. Z kolei stres przewlekły wywołuje trwałą aktywację współczulnego układu nerwowego i osi podwzgórze – przysadka - nadnercza, prowadząc do podwyższonego poziomu hormonów stresów, które sprzyjają stresowi oksydacyjnemu, dysfunkcji śródbłonna i stanom zapalnym, promując w ten sposób rozwój miażdżycy i upośledzając funkcję naczyń krwionośnych [1-3]. Długotrwałe podwyższenie poziomu kortyzolu tłumi funkcje odpornościowe poprzez hamowanie produkcji cytokin prozapalnych i zmniejszanie aktywności komórek odpornościowych, zwłaszcza limfocytów. Opisany efekt immunosupresyjny może zwiększać podatność na infekcje, opóźniać gojenie się ran i zaostrzać stany zapalne. Ponadto przewlekły stres sprzyja ogólnoustrojowemu zapaleniu poprzez regulację w górę mediatorów stanu zapalnego, przyczyniając się do patogenezы chorób autoimmunologicznych i przewlekłych zaburzeń zapalnych [5,6].

Okres studiów jest ekscytującym czasem dla studentów, oferującym wiele nowych doświadczeń i możliwości. Pomimo tego, iż na pierwszy rzut oka



może kojarzyć się z chwilami bez troski i wolności, badania naukowe [7-9] wykazały, że lata policealne są szczytowym okresem problemów ze zdrowiem psychicznym. W ostatnich latach zaobserwowano wzrost problemów zdrowia psychicznego, takich jak depresja, stres i lęk wśród studentów na całym świecie. Przyczyny stresu akademickiego powiązane są nie tylko z nauką i zaliczeniami, ale także z czynnikami pochodzącymi ze zmianą otoczenia związaną z rozpoczęciem studiowania. Stresory akademickie związane z nauką są identyfikowane częściej niż inne czynniki powodujące stres na studiach. Ścisłe terminy rozliczeń projektów, kolokwiów, egzaminów są głównym źródłem stresu dla wielu studentów, ponieważ czują się oni przytłoczeni i obciążeni pracą. Kwestią związaną ze stresem jest również strach przed porażką. W małych ilościach motywuje do przygotowania się i osiągnięcia dobrych wyników. Czasami jednak strach przed porażką staje się tak ekstremalny, że powoduje niepotrzebny stres emocjonalny i fizyczny. Problemem jest również zarządzanie czasem [6].

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy było zidentyfikowanie i przeanalizowanie wpływu różnych czynników na kształtowanie się poziomu stresu wśród studentów kierunków medycznych i pokrewnych. W ramach niniejszej pracy sformułowane zostały poniższe:

- Problem badawczy: Jakie czynniki wpływają na poziom stresu wśród studentów kierunków medycznych i pokrewnych i w jaki sposób można go obniżyć?
- Hipoteza badawcza: Czynniki środowiskowe mają istotny wpływ na poziom stresu wśród studentów kierunków medycznych i pokrewnych.
- Pytania badawcze:
 - Jakie czynniki organizacyjne wpływają na stres u studentów?



- Czy relacje ze studentami/prowadzącymi mają wpływ na poziom stresu?
- Jakie reakcje towarzyszą studentom w sytuacjach stresowych?
- Jak stres wpływa na organizację pracy studentów?
- Czy stres ma wpływ na życie prywatne studentów?
- Jakie sposoby na obniżenie stresu są najchętniej stosowane przez studentów?

MATERIAŁ I METODY BADAWCZE

Jako metodę badawczą wybrano sondaż diagnostyczny z obraną techniką badawczą w formie ankietowania. Narzędzie badawcze stanowił kwestionariusz ankiety, który został podzielony na dwie części. Składała się ona z części zawierającej 21 pytań dotyczących stresu akademickiego oraz z części mających na celu zdobycie informacji o osobie ankietowanej (4 pytania). Zebrane dane zostały uzyskane w wyniku przeprowadzenia anonimowej ankiety internetowej przeprowadzonej na platformie Google Forms. Formularz w postaci linku został rozesłany do osób biorących udział w badaniu poprzez media społecznościowe. Udzielane przez ankietowanych odpowiedzi były automatycznie zapisywane na dysku. Ankieta została wysłana do studentów Politechniki Białostockiej na kierunku inżynieria biomedyczna II stopnia, studentki farmacji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, studentki kierunku lekarskiego na Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach oraz dwóch studentów kierunku lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. W badaniu brały udział osoby urodzone w latach 1999-2004. Osoby ankietowane studiowały na jednej z następujących uczelni: Politechnika Białostocka, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach oraz Politechnika Gdańska. Dane były zbierane od kwietnia do maja 2024 roku.

WYNIKI

W badaniu wzięli udział studenci kierunków medycznych i pokrewnych w przedziale wiekowym od 18 do 26 lat. Ankietę wypełniły 52 osoby studiujące jeden z kierunków: farmację (9,6%), fizjoterapię (5,8%), inżynierię biomedyczną (34,6%), lekarski (46,5%), biotechnologię (1,9%) oraz lekarsko-dentystyczny (1,9%). Kobiety stanowiły 76,9%, natomiast pozostałą część mężczyźni.

94,2% badanych jako główny stresogenny czynnik wskazało zaliczenia, egzaminy i oddawanie projektów. Problemy związane z dostępem do materiałów, niekorzystnym planem zajęć oraz koniecznością samodzielnej pracy i zarządzania czasem również są istotne, jednak znacznie mniej powszechne, niż problemy związane z zaliczeniami i egzaminami, dotyczą one średnio co piątą badaną osobę. Warto jednak wyróżnić niekorzystny plan zajęć, który jest znaczącym problemem dla ponad jednej trzeciej studentów. Problemy interpersonalne z wykładowcami, są relatywnie rzadkie, jako główny czynnik stresogenny wskazywało je średnio 15% studentów (rys. 1).

55,8% respondentów wskazało, że źródłem stresu jest dla nich nieuzasadniona krytyka ze strony prowadzącego/osób z roku, co sugeruje, że relacje interpersonalne i ocena pracy studentów są istotnym źródłem frustracji. Często wymieniane były również: zła organizacja planu studiów i brak zainteresowania oraz pomocy ze strony prowadzących (51,9%). Zbyt długi czas spędzany na uczelni został wskazany przez 38,9% respondentów, co może sugerować, że studenci czują się przeciążeni ilością zajęć. Zbyt duża kontrola prowadzącego (23,1%) i zbyt długie przerwy między zajęciami (21,2%) były mniej powszechnymi, ale nadal istotnymi problemami, które mogą wpływać na satysfakcję studentów z procesu edukacyjnego (rys. 2).

Najczęściej wskazywanym przez badanych powodem sytuacji stresowych w relacji z prowadzącym zajęcia na studiach były nadmierne wymagania (67,3%) co sugeruje, że studenci często czują się przytłoczeni oczekiwaniami prowadzących. Brak chęci przekazywania wiedzy (53,8%) i inne podejście do

pracy i obowiązków (40,4%) są również znaczącymi źródłami stresu, co może wskazywać na problemy komunikacyjne i różnice w oczekiwaniach między studentami a prowadzącymi. 19,2% badanych wskazało różnice międzypokoleniowe oraz nieprzestrzeganie procedur zaliczeń studiów, co wpływa na relacje i może być istotne w kontekście ogólnego doświadczenia akademickiego (rys. 3).

59,6% respondentów przyznało, że myślało o rezygnacji ze studiów z powodu stresu. To wskazuje, że ponad połowa studentów zmaga się z na tyle dużym stresem, że rozważała przerwanie studiów. Choć większość myślała o rezygnacji, różnica w porównaniu do tych, którzy o tym nie myśleli (40,4%), jest mała. To oznacza, że istnieje znacząca grupa studentów, którzy, mimo stresu, nie rozważali rezygnacji. Może to świadczyć o ich zdolności do radzenia sobie ze stresem, wsparciu, jakie otrzymują lub innych czynnikach motywacyjnych.

36,5% ankietowanych deklaruje, że odczuwa stres w trudnych sytuacjach. Nie wskazuje to konkretnie na sposoby radzenia sobie, ale raczej na subiektywne odczucia towarzyszące stresowi, takie jak napięcie, zmartwienie czy przytłoczenie. Mniejsza grupa badanych (7,7%) przyznaje, że w odpowiedzi na stres sięga po jedzenie. Najmniejszy odsetek respondentów, bo 5,8% postrzega stres jako czynnik motywujący do podjęcia działań. W ich przypadku stres może pełnić rolę bodźca do zwiększonej aktywności i wysiłków w celu rozwiązania problemu. Niewielka część badanych (1,9%) deklaruje, że stres nie wywołuje u nich żadnych reakcji stresowych, co może być sposobem radzenia sobie poprzez unikanie lub odwracanie uwagi od problemu (rys. 4).

Rys. 5 przedstawia skutki stresu odczuwane przez respondentów w codziennym życiu. Najpopularniejszą reakcją na stres, wskazaną przez 76,9% respondentów, było przemęczenie i senność. Kolejną często występującą reakcją, zaznaczoną przez 57,7% respondentów, były problemy z koncentracją i pamięcią. Może to oznaczać trudności w skupieniu uwagi i zapamiętywaniu



informacji w sytuacjach stresowych. 53,8% badanych w związku z przeżywanym stresem zgłosiło dolegliwości somatyczne (ból głowy, mięśni, brzucha, mdłości itp.), co wskazuje na dość często występujące fizyczne objawy stresu. Najmniejsza liczba respondentów (23,1%) cierpi na zaburzenia rytmu miesięczkowego z powodu stresu, po części prawdopodobnie dlatego że dotyczy to jedynie kobiet. Dwóch respondentów (3,8%) wskazała, iż nie odczuwała negatywnych skutków stresu.

Większość respondentów wskazuje negatywny wpływ stresu na higienę pracy, a konkretnie na obniżoną efektywność (36,5%) i problemy z zarządzaniem czasem i zadaniami (23,1%). 34,7% badanych z kolei uważa, iż stres wpływa pozytywnie na ich efektywność pracy (13,5%) i zarządzanie czasem oraz zadaniami (21,2%).

Zajmowanie czasu rozpraszaczami (75%) jest najczęściej wybieraną metodą radzenia sobie ze stresem, co sugeruje, że studenci często próbują odwrócić swoją uwagę od źródła stresu. Słuchanie muzyki (71,2%) jest drugim najczęściej wybieranym sposobem radzenia sobie ze stresem, co wskazuje na popularność muzyki jako formy relaksacji i ucieczki od problemów. Badani ponadto często wskazywali rozmowę z bliskimi, aktywność fizyczną czy prokrastynację jako skuteczne dla nich sposoby na obniżenie poziomu stresu. Stosunkowo niewielu studentów (11,5%) decyduje się na profesjonalną pomoc, co może wskazywać na barierę w dostępie do specjalistycznej opieki psychologicznej lub na preferowanie innych metod radzenia sobie ze stresem. Co bardziej niepokojące większy odsetek osób (15,4%) praktykuje zamiast tego agresywne zachowanie i stosowanie używek. Medycyna i aromaterapia (5,8%) są najmniej popularne wśród studentów, co może wynikać z ich specyficzności lub braku wiedzy na ich temat (rys. 6).

30,8% osób w celu obniżenia poziomu stresu sięga po naturalne suplementy i napary ziołowe, większa część respondentów jednak woli zażywać substancję uzależniającą jaką jest nikotyna. Winą tego może być łatwość sposobu



przyjmowania tej substancji oraz jej częste stosowanie podczas spotkań towarzyskich między zajęciami. Mniejsza część osób sięga po mocniejsze substancje uzależniające takie jak alkohol (19,2%) czy narkotyki (3,8%), a 13,4% osób zaś ucieka się do farmakologii (rys. 7).

DYSKUSJA

Stres w ujęciu emocjonalnym rozumiany jest jako doświadczenie związane z przewidywaniem lub napotykiem przeciwności w dążeniu do określonego celu. Tak w swojej pracy [10] opisuje go Carver i Connor-Smith (2010). Z kolei Rudland (2020) w swojej publikacji przedstawia stres jako reakcję organizmu w odpowiedzi na zakłócenie równowagi, obciążenie lub przekroczenie zdolności jednostki do skutecznego poradzenia sobie w danej sytuacji [11]. W opublikowanym badaniu Barbayannis i in. (2022) stwierdzono, że około 80% studentów uważa, że studia są stresujące [12]. W innej publikacji (Portoghese i in. 2019) grupa respondentów, którzy udzielili takich odpowiedzi stanowiła zaledwie 70% [13]. Natomiast w tym badaniu ponad 61% badanych studentów sugeruje, że stres na studiach pojawia się tylko w określonych okolicznościach, natomiast ok. 33% respondentów w związku ze studiami odczuwa permanentny stres. W badaniach, w których Ross i in. (1999) analizowali najbardziej stresujące czynniki na studiach 38% respondentów wskazało egzaminy i zaliczenia jako największe stresory [14]. W niniejszym badaniu liczba studentów wskazująca te odpowiedź była większa, ponieważ aż 94% osób zaznaczało zaliczenia i egzaminy jako jeden z najbardziej stresujących czynników. Oznacza to, że dla praktycznie wszystkich studentów egzaminy i kolokwia są największym stresorem akademickim. Z publikacji Park i in. (2021) wynika, że do jednych z głównych problemów związanych ze studiami należą negatywne relacje z wykładowcami, przy czym odpowiedź tę wskazało niespełna 10% ankietowanych studentów [15]. Z kolei Campbell i in. (2022) wykazali, że 50% badanych studentów jako powód powstawania sytuacji stresowych w relacji z prowadzącym



wskazuje inne podejście do pracy i obowiązków, natomiast 35% studentów wskazało negatywne nastawienie i brak wsparcia ze strony wykładowców [16]. Natomiast w naszym przeprowadzonym badaniu 40% studentów wskazuje jako jeden z czynników sytuacji stresowych relację z prowadzącym przez inne podejście do pracy i obowiązków. Znaczna większość ankietowanych zaznaczyła również nadmierne wymagania (67%). Ponadto 56% studentów wskazywało nieuzasadnioną krytykę ze strony prowadzącego jako najbardziej stresujący czynnik. Może być to spowodowane różnymi nastawieniami, a także wymaganiami studentów i wykładowcy lub wynikać z braku współpracy studentów z wykładowcą i na odwrót.

Według publikacji Millea i in. (2018) studia kończy około 55% studentów rozpoczynających naukę akademicką [17]. Wiele z nich deklaruje, iż w czasie podjętych studiów myślało o rezygnacji z nich przez stres. W badaniu opisywanym w niniejszej pracy 60% studentów rozważało rezygnację ze studiów na skutek stresu. Można wywnioskować, że stres akademicki był zbyt duży, by część studentów była w stanie kontynuować studia i przeważał korzyści płynące ze studiów. Z badań Aina i Wijayati (2019) wynika, że duża większość osób stara się aktywnie próbować załagodzić/rozwiązać stresową sytuację [18], w przypadku niniejszych badań stosuje to około połowa studentów, 48%. W publikacji (Aina i Wijayati 2019) podano, iż 47% nie chciało uwierzyć, że to się wydarzyło. W badaniu opisanym w niniejszej pracy odsetek respondentów udzielających taką odpowiedź jest nieznaczny. Najwięcej studentów (48%) określiło, że stara się radzić ze stresującymi sytuacjami samodzielnie. Może to oznaczać realistyczne i opanowane podejście większości studentów do problemu.

W publikacji Choi (2003) wykazano, że najczęstszymi skutkami stresu akademickiego odczuwanych przez studentów są: przemęczenie (62,1% respondentów), problemy z koncentracją (37,6%) oraz dolegliwości zdrowotne (35%) [19]. Z kolei w badaniach Alias i in. (2020) problem ze snem zakomunikowało 75% studentów, 60% respondentów wskazało na dolegliwości



zdrowotne i również 60% badanych osób zgłosiło występowanie stanów lękowych [20]. W przeprowadzonym naszym badaniu 77% ankietowanych studentów wskazuje przemęczenie i senność jako jeden ze skutków stresu pochodzenia studyjnego. Z koncentracją ma problemy ponad połowa badanych, tj. 58%, z dolegliwościami zdrowotnymi zmagają się 54% studentów, natomiast o stanach lękowych poinformowało 29% badanych osób. Analizując wymienione objawy, można stwierdzić, że stres ma rzeczywisty wpływ na organizm studentów. W badaniu Primack i in. (2017) w sytuacjach stresowych ustalono, iż jedną z najpopularniejszych strategii radzenia sobie ze stresem jest korzystanie z rozpraszaczy (np. telefony, telewizja). Procent takich odpowiedzi wyniósł 37% [21]. W innym badaniu (Woods i Scott 2016) wynik wynosił 47% [22]. Wynik uzyskany w niniejszym badaniu jest znacznie większy, ponieważ 75% studentów wskazuje rozpraszacze jako najczęściej stosowany sposób na stres. Można z tego wywnioskować, że studenci z potrzeby zapomnienia o realnych problemach uciekają w media społecznościowe, gry, filmy, itp.

Według Sohail (2013) procent studentów, którzy sięgają po tabletki uspokajające w celu wyciszenia stresu wynosi około 47% [23]. W opisywanym w niniejszej pracy badaniu po tabletki uspokajające sięga jedynie około 10%, natomiast najpopularniejszą podaną metodą stosowaną przez studentów w celu redukcji stresu są suplementy i napary ziołowe (31%). Przeważająca ilość respondentów (37%) wskazała na niestosowanie żadnych z podanych substancji. Może być to spowodowane brakiem wiedzy o suplementach, lekach i ich działaniu minimalizującym stres lub braku potrzeby stosowania dodatkowych substancji wspomagających radzenie sobie ze stresem. Grupa respondentów biorących udział w badaniu Sohail (2013) ujawniła także, iż około 58% studentów szuka pomocy specjalistycznej w celu poradzenia sobie ze stresem [23]. Na podstawie wyników uzyskanych w niniejszym badaniu wiele studentów (52%) nie ma pojęcia o możliwych spotkaniach ze specjalistą przeprowadzanych przez uczelnie, podczas 35% respondentów nie uczestniczyło nigdy w takim spotkaniu i nie czuje też takiej potrzeby.

PODSUMOWANIE

Stres, będący naturalną reakcją na zdarzenia zaburzające równowagę fizyczną i psychiczną, jest nieodłącznym elementem życia studenckiego. Presja akademicka, niepewność związana z przyszłością zawodową, trudności w dostosowaniu się do nowego środowiska akademickiego to tylko niektóre czynniki sprzyjające pojawianiu się reakcji stresowej. Stres wpływa na funkcjonowanie psychiczne i fizyczne studentów, a także na ich ogólny komfort życia oraz efektywność w nauce. Niniejsza praca badawcza dotycząca czynników wpływających na poziom stresu u studentów oraz sposobów radzenia sobie ze stresem objęła ostatecznie kilka kluczowych elementów. Badanie empiryczne, które miało na celu wybór najbardziej istotnych ze statystycznego punktu widzenia czynników stresogennych oraz sposobów radzenia sobie ze stresem studentów przeprowadzono za pomocą ankiety, w której wzięło udział 52 respondentów. Ankieta zawierała pytania dotyczące źródeł stresu oraz stosowanych metod radzenia sobie z nim. Analiza wyników ankiety pozwoliła na wyciągnięcie wniosków na temat najczęstszych czynników stresogennych i preferowanych metod radzenia sobie ze stresem wśród badanej grupy. Większość badanych odczuwa stres, najczęściej jednak w określonych sytuacjach. Głównym powodem odczuwanego stresu są zaliczenia i egzaminy oraz zajęcia praktyczne. Skutki odczuwanego stresu obejmują szeroki zakres od zaburzeń funkcjonowania somatyki organizmu do przemęczenia i stanów lękowych. Główne sposoby radzenia sobie ze stresem obejmowały m.in. rozproszenie uwagi czy rozmowę z bliskimi. W porównaniu z literaturą, badanie wskazuje, że zidentyfikowanie konkretnych, uniwersalnych czynników stresu oraz efektywnych metod radzenia sobie jest trudna ze względu na dużą liczbę zmiennych. Czynniki takie jak status uczelni, kultura danego kraju, a także indywidualne różnice wśród studentów znacząco wpływają na poziom i rodzaj doświadczanego stresu oraz wybór strategii radzenia sobie z nim. Przykładowo, wysokie wymagania stawiane uczniom w krajach azjatyckich oraz bardziej restrykcyjny sposób wychowywania dzieci przez tamtejszych rodziców. Z kolei w regionach



środkowej i zachodniej Europy istnieje mniejsza presja społeczna i kulturowa związana z pracą i osiąganiem dobrych wyników [24]. W związku z tym, wyniki badania sugerują potrzebę dalszych, bardziej zróżnicowanych badań na różnych typach uczelni znajdujących się w różnych obszarach świata, które uwzględniałyby te zmienne kontynentalne, aby lepiej zrozumieć i zarządzać stresem wśród studentów i stworzyć możliwość zbudowania konkretnego uniwersalnego modelu. W dalszej perspektywie, istotne jest kontynuowanie badań nad wpływem stresu na życie studenckie oraz rozwijanie skutecznych interwencji mających na celu redukcję negatywnych skutków stresu i poprawę doświadczenia studenckiego. W kontekście tych obserwacji istotne staje się promowanie zdrowych strategii radzenia sobie ze stresem wśród studentów. Edukacja na temat technik relaksacyjnych, świadomościowych i asertywności może wspomóc studentów w lepszym i efektywniejszym zarządzaniu stresem oraz poprawie ich ogólnego samopoczucia. Również wsparcie psychologiczne dostępne na uczelniach może okazać się nieocenione dla osób borykających się z trudnościami emocjonalnymi. Jednakże, aby te działania były skuteczne, konieczne jest zaangażowanie całej społeczności akademickiej, włącznie z personelem administracyjnym, kadrami dydaktycznymi i samymi studentami. Współpraca między różnymi podmiotami uczelnianymi może przyczynić się do stworzenia środowiska, w którym studenci będą czuli się wspierani i zmotywowani do osiągania swoich celów, pomimo stresujących sytuacji związanych ze studiami.



PIŚMIENICTWO

1. Odetayo A. F., Akhigbe R. E., Bassey G. E., Hamed M. A., Olayaki L. A.: Impact of stress on male fertility: role of gonadotropin inhibitory hormone. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 14, 1329564.
2. Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H., Johnston T. P., Sahebkar A.: The impact of stress on body function: A review. *EXCLI Journal*, 2017, 16, 1057.
3. Söderholm J. D., Perdue M. H. II.: Stress and intestinal barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2001, 280, 1, G7-G13.
4. Engler-Chiurazzi E.: B cells and the stressed brain: emerging evidence of neuroimmune interactions in the context of psychosocial stress and major depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2024, 18, 1360242.
5. Reiche E. M. V., Nunes S. O. V., Morimoto H. K.: Stress, depression, the immune system, and cancer. *The lancet oncology*, 2004, 5, 10, 617-625.
6. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. K.: Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive biology and endocrinology*, 2005, 3, 1-21.
7. Asif S., Mudassar A., Shahzad T. Z., Raouf M., Pervaiz T.: Frequency of depression, anxiety and stress among university students. *Pakistan journal of medical sciences*, 2020, 36, 5, 971-982.
8. Barbayannis G., Bandari M., Zheng X., Baquerizo H., Pecor K. W., Ming X.: Academic stress and mental well-being in college students: correlations, affected groups, and COVID-19. *Frontiers in Psychology*, 2022, 13, 886344.
9. Yikealo D., Tareke W., Karvinen I.: The level of stress among college students: A case in the college of education, Eritrea Institute of Technology. *Open Science Journal*, 2018, 3, 1-18.
10. Carver C. S., Connor-Smith J.: Personality and coping. *Annual Review of Psychology*, 2010, 61, 679 –704.
11. Rudland, J. R., Golding C., Wilkinson T. J.: The stress paradox: how stress can be good for learning. *Medical education*, 2020, 54, 1, 40-45.
12. Barbayannis G.: Academic stress and mental well-being in college students: correlations, affected groups, and COVID-19. *Frontiers in Psychology*, 2022, 13, 886344.
13. Portoghese I.: Stress among university students: factorial structure and measurement invariance of the Italian version of the Effort-Reward Imbalance student questionnaire. *BMC psychology*, 2019, 7, 1-7.
14. Ross S. E., Niebling B. C., Heckert T. M.: Sources of stress among college students. *College student journal*, 1999, 33, 2, 312-312.
15. Park E. S.: Instructor facilitation mediates students' negative perceptions of active learning instruction. *PloS one*, 2021, 16, 12, e0261706.
16. Campbell F.: Factors that influence mental health of university and college students in the UK: a systematic review. *BMC Public Health*, 2022; 22(1), 1778.
17. Millea M., Wills R., Elder A., Molina D.: What matters in college student success? Determinants of college retention and graduation rates. *Education*, 2018, 138, 4, 309-322.
18. Aina Q., Wijayati P. H.: Coping the academic stress: The way the students dealing with stress. *KnE Social Sciences*, 2019, 212-223.
19. Choi M. K.: Symptoms, Depression, and Coping Behaviors of University Students. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 2003, 33, 3, 433-439.
20. Alias N. F., Mustafa S. M. S., Hamzah L. M.: The symptoms of stress as perceived by University Students. *International Journal of Social Science Research*, 2020, 2, 1, 134-144.
21. Primack B. A., Shensa A., Sidani J. E., Whaitte E. O., Lin L., Rosen D., Miller E.: Social Media Use and Social Isolation among Young Adults in the United States. *Pittsburgh: American Journal of Preventive Medicine*, 2017, 53, 1, 1-8.



22. Woods H. C., Scott H.: Sleepy teens: Social media use in adolescence is associated with poor sleep quality, anxiety, depression and low self-esteem. *Journal of adolescence*, 2016, 51, 41-49.
23. Sohail N.: Stress and academic performance among medical students. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2013, 23, 1, 67-71.
24. Chen, Fangzhou, Garcia O. F., Alcaide M., Garcia-Ros R., Garcia F.: Do We Know Enough about Negative Parenting? Recent Evidence on Parenting Styles and Child Maladjustment. *European Journal of Psychology Applied to Legal Context*, 2024, 16.1, 37-48.

BÓL PRZEWLEKŁY W ENDOMETRIOZIE - WYZWANIA KLINICZNE I WPŁYW NA CODZIENNE FUNKCJONOWANIE KOBIET

Chronic pain in endometriosis – clinical challenges and the impact on women's everyday functioning

Anna Łońska¹, Jakub Tomaszewski¹, Anna Grajewska^{2*}, Edyta Rysiak²

¹*Tomaszewski Medical Center, Białystok*

²*Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;
anna.grajewska@sd.umb.edu.pl (* autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

Endometrioza jest przewlekłą, estrogenozależną chorobą zapalną, charakteryzującą się występowaniem tkanki endometrialnej poza jamą macicy, najczęściej w obrębie otrzewnej, jajników, ale także w mięśniu macicy, jajowodach i miejscach poza narządami rodnymi, w miednicy mniejszej [1,2]. Jednym z najbardziej uciążliwych i trudnych w terapii objawów endometriozy jest ból przewlekły, który istotnie obniża jakość życia oraz funkcjonowanie psychospołeczne dotkniętych nim pacjentek. Patogeneza bólu w endometriozie ma charakter wieloczynnikowy i obejmuje zarówno mechanizmy występowania zmian zapalnych i angiogenezy oraz procesy neuromodulacyjne, prowadzące do nadwrażliwości obwodowej i centralnej [3-6]. Miejsce lokalizacji ognisk endometrialnych, ich rozmiar i głębokość korelują z nasileniem doświadczanego bólu, jednak nie w pełni, co stanowi dodatkowy problem w zakresie oceny klinicznej i dobrze dobranej optymalnej strategii terapeutycznej [7]. Problem stanowi także fakt czasu diagnozy choroby i opóźnienia w rozpoznaniu sięgające kilku lat od wystąpienia pierwszych objawów, co warunkuje przedłużenie czasu ekspozycji na neurozapalne czynniki promujące rozrost zmian chorobowych i utrwalenie



dolegliwości bólowych [8,9]. Kliniczne wyzwania leczenia bólu przewlekłego w endometriozie obejmują konieczność wieloaspektowej oceny dolegliwości, a także ograniczenia w długoletnim stosowaniu leków przeciwbólowych ze względu na działania niepożądane i ryzyko nawrotów objawów w przypadku zaprzestania terapii, także lekami hormonalnymi [10]. W związku z tym współczesne podejście terapeutyczne powinno opierać się na zespole interdyscyplinarnym, z uwzględnieniem indywidualizacji leczenia farmakologicznego, zabiegów laparoskopowych oraz technik nefarmakologicznych, takich jak fizjoterapia uroginekologiczna i wsparcie psychologiczne. Chroniczny ból endometriozy wywiera istotny wpływ na codzienne funkcjonowanie kobiet, ograniczając aktywność zawodową, społeczną i seksualną, sprzyja rozwojowi objawów depresyjnych i lękowych oraz poczucie satysfakcji życiowej. Zaburzenia snu, chroniczne zmęczenie oraz wzmożona podatność na izolację społeczną dodatkowo pogłębiają błędne koło wycofania i bezradności [11-14]. Niniejsza praca ma celu omówienie głównych wyzwań klinicznych związanych z diagnostyką i leczeniem bólu przewlekłego w endometriozie oraz ukazanie jego wpływu na jakość życia kobiet.

ZASADNICZA CZĘŚĆ PRACY

Endometrioza stanowi przewlekłą jednostkę chorobową cechującą się występowaniem błony śluzowej macicy, endometrium, poza jamą macicy, najczęściej w obrębie otrzewnej, miednicy mniejszej, jajników, ale także jelit czy więzadeł krzyżowo – macicznych. Ektopowe ogniska endometrium reagują na cykliczne zmiany hormonalne, prowadząc do przewlekłego stanu zapalnego, krwawień, tworzenia zrostów i torbieli. Etiopatogeneza endometriozy jest wieloczynnikowa i wciąż nie do końca poznana. Wskazuje się jednak na złożoność procesu, w którym na rozwój choroby wpływa współdziałanie uwarunkowań genetycznych, epigenetycznych, środowiskowych, osadzonych na podłożu



hormonalnym oraz immunologicznym. Szacuje się, że predyspozycje genetyczno – epigenetyczne odpowiadają za około połowę ryzyka wystąpienia tego schorzenia, umożliwiając jednocześnie wpływ czynników zewnętrznych na modyfikacje genomu i ekspresję genów związanych z proliferacją i adhezją komórek endometrium [2-4]. W modelu patomechanizmu endometriozy kluczową rolę odgrywa implantacja i rozrost tkanki endometrialnej poza jamą macicy. Wskazuje się m.in. na krwawienie wsteczne, czyli proces, w którym podczas menstruacji część krwi oraz fragmenty endometrium zamiast wypłynąć na zewnątrz ciała, cofają się do jamy brzusznej. Wskutek tego komórki endometrium zasiedlają narządy miednicy oraz jamę otrzewnej, gdzie mogą przetrwać i tworzyć ogniska endometriozy. Jajniki, ze względu na wysokie stężenie estrogenów oraz bogate unaczynienie, także stanowią dogodne podłoże do osiedlania się i rozrostu ektopowej tkanki. Równocześnie w mechanizmie choroby uczestniczy zaburzona odpowiedź immunologiczna. W płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą obserwuje się podwyższoną liczbę makrofagów, ale ich prawidłowe funkcje są upośledzone, co w rezultacie prowadzi do nieefektywnego usuwania fragmentów endometrium i nasilonej produkcji cytokin prozapalnych. Stan ten podtrzymuje zatem stan zapalny, pobudza angiogenezę i zwiększa przyczepność komórek. Dodatkowo, w surowicy czy płynie otrzewnowym zaobserwować można zaburzenia odpowiedzi humoralnej, manifestujące się obecnością autoprzeciwciał przeciwko antygenom endometrium i niekiedy jajnika. Mimo faktu, że endometriozą określana jest chorobą estrogenozależną, także u pacjentek po menopauzie zdarzają się przypadki nawrotów bądź wystąpienia tej jednostki chorobowej. W tego typu przypadkach za aktywność choroby odpowiadają czynniki inne niż endogenna produkcja hormonów (np. przyjmowanie preparatów estrogenowych, synteza estrogenów w tkance tłuszczowej). Najczęściej jednak ta jednostka chorobowa występuje u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Według szacunków endometrioza dotyczy około 10-15% kobiet w tym przedziale, a w populacji pacjentek z niepłodnością odsetek ten wynosić może nad od 30 do 50. Rozpoznanie dotyczą najczęściej kobiet w wieku 25 – 35 lat, jednak objawy mogą pojawić się zdecydowanie wcześniej, także w



wieku dojrzewania. Do czynników ryzyka należą wczesna pierwsza miesiączka (przed 12. r.ż.), krótkie cykle miesiączkowe, obfite i długotrwałe menstruacja oraz niski indeks masy ciała (BMI poniżej 20) [12-18]. Także czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę wystąpienia endometriozy, a ryzyko jest kilkukrotnie większe u córek i siostr kobiet z rozpoznaną chorobą. Kompleksowe spojrzenie na etiologię endometriozy wskazuje na konieczność wieloaspektowego podejścia diagnostyczno – terapeutycznego. Ocena stopnia zaawansowania endometriozy jest kluczowa dla wyboru optymalnej strategii terapeutycznej. Według Klasyfikacji ASRM – American Society for Reproductive Medicine – Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu, stopień choroby można ocenić i przyporządkować do jednej z czterech kategorii. Klasyfikacja ta oparta jest na systemie punktowym, który ocenia rozległość i charakter zmian w przestrzeniach zajętych zmianami chorobowymi (wielkość ognisk endometriozy w otrzewnej i na jajnikach, zrosty w obrębie jajników czy jajowodów. Obecność torbieli endometrialnych). Punktacja w tym podziale wyróżnia cztery stopnie choroby: minimalny, łagodny, umiarkowany oraz ciężki. Stopień I (minimalny, 1 – 5 punktów), wskazuje na zmiany nieprzekraczające 5 mm – niewielkie, powierzchniowe ogniska endometriozy, brak znacznych zrostów w obrębie narządów miednicy. Zmiany mogą obejmować także końcowe odcinki jajowodów, które przez to mogą być zmienione lub uszkodzone, co wpływa na ich zdolność wychwytywania komórki jajowej po owulacji. Na poziomie stopnia II (łagodny, 6 – 15 punktów) zauważa się większe i głębsze ogniska, zmiany przekraczają 5 mm, a zrosty pojawiają się w obrębie jajowodów i jajników, między jajnikami a więzadłami szerokimi, czy też w przestrzeniach między odbytnicą a macicą. Charakterystycznym objawem tego stopnia bywa również obecność tzw. torbieli czekoladowych. Stopień umiarkowany, czyli III (16 – 40 punktów), cechują liczne głębokie ogniska, zrosty i możliwość wystąpienia małych torbieli na jajnikach. Dla tego etapu typowymi są zrosty łączące jajniki z więzadłami szerokimi. Ogniska endometrialnej mogą być obecne zarówno w obrębie zrostów w jajnikach, ale także w przestrzeni zlokalizowanej między macicą a odbytnicą. Natomiast w stopniu IV (ciężki, powyżej 40 punktów), występują



rozległe zrosty, które mogą obejmować jelita, otrzewną w przestrzeni między macicą a odbytnicą, trzon macicy, czy więzadła maciczno – odbytnicze. Zmiany te pojawiać się również mogą w obrębie szyjki macicy i pochwy, a w niektórych przypadkach rozprzestrzenić się poza granice miednicy mniejszej. Skutkiem tak zaawansowanych zrostów jest unieruchomienie macicy, co nierzadko prowadzi do jej przemieszczenia ku tyłowi bądź przyrośnięcia do jelit. Wskazuje się jednak, że klasyfikacja ASRM ma pewne ograniczenia z uwagi na fakt, że nie uwzględnia występowania zmian chorobowych w głębszych lokalizacjach [7,16,19]. W związku z tym opracowano także klasyfikacje uzupełniające, takie jak ENZIAN, która dokładnie określa lokalizację i rozmiar endometriozy głęboko naciekającej. Z kolei w kontekście płodności istotną rolę pełni wskaźnik EFI, ułatwiający określenie rokowań po leczeniu. W rzadkich lokalizacjach opisy kliniczne i obrazowe są kluczowymi dla planowania terapii. Dane literaturowe wskazują jednak, iż brak liniowej korelacji pomiędzy nasileniem dolegliwości bólowych a stopniem zaawansowania lub rozległością zmian endometrialnych. Oznacza to, że endometrioza o nawet niewielkim zasięgu może manifestować się znacznym nasileniem bólu, a przypadki zaawansowanej choroby mogą przebiegać z umiarkowanym bądź minimalnymi objawami bólowymi. Najczęściej wskazywanymi typami bólu w endometriozie są ból menstruacyjny (silne, skurczowe bóle w dolnej części brzucha, często nasilające się w trakcie miesiączki), przewlekły ból miednicy (uciążliwy, niezwiązany z cyklem menstruacyjnym, mogący mieć charakter tępy, ciąłby, falujący), ból podczas współżycia (ból w głębi miednicy podczas penetracji, często związany ze zmianami ognisk endometriozy), ból przy defekacji i oddawaniu moczu (występujące w przypadku zajęcia jelit i pęcherza oraz ich okolicy), ból krzyżowy, promieniujący (obejmujący dolną część pleców, czasem uda, odczuwany jako tępy bądź przeszywający, wynikający z patomechanizmów takich jak przewlekłe stany zapalne, zrosty, podrażnienia nerwów miednicy). Do najwcześniejszych objawów endometriozy zalicza się dolegliwości bólowe w podbrzuszu, pojawiające się bezpośrednio przed miesiączką i utrzymujące się w jej trakcie, a także nieregularne i obfite krwawienia miesiączkowe. Często współwystępują bolesne



skurcze menstruacyjne oraz bóle pleców, zwykle nasilające się podczas krwawienia. U części pacjentek obserwuje się także bolesną owulację, której może towarzyszyć uczucie zmęczenia i ogólnego osłabienia. W miarę postępu choroby natężenie tych dolegliwości może narastać, co w konsekwencji wyraźnie obniża jakość życia kobiety. Natomiast do najczęstszych manifestacji endometriozy zalicza się nasilone bóle miesiączkowe, nierzadko promieniujące do dolnego odcinka pleców. Dolegliwości bólowe w obrębie miednicy mniejszej mogą utrzymywać się także po zakończeniu krwawienia [7, 20-22]. U części pacjentek obserwuje się krwawienia między miesiączkowe oraz dysurię, czyli ból i dyskomfort przy oddawaniu moczu, ze skłonnością do nawrotowych zakażeń układu moczowego. Często zgłaszana jest także dyspareunia (dolegliwości bólowe związane ze stosunkiem płciowym – zarówno w trakcie i po stosunku), szczególnie podczas współżycia w pozycjach sprzyjających głębszej penetracji. Ból przy defekacji może współwystępować ze zmianą rytmu wypróżnień, przejawiającą się naprzemiennie biegunkami i zaparciami. Dodatkowo częste bywa zwiększone napięcie mięśniowe w rejonie lędźwiowo – biodrowym oraz utrzymujące się przewlekłe zmęczenie. Oś dolegliwości w endometriozie stanowi zatem ból. Szacuje się, że większość pacjentek zgłasza dolegliwości związane z miesiączką, a niemal co druga doświadcza przewlekłego bólu miednicy niezależnego od krwawienia, podobnie w przypadku dolegliwości bólowych związanych ze współżyciem oraz wypróżnianiem. U części chorych pojawiają się także dolegliwości o charakterze neuropatycznym, tj. bóle w okolicy lędźwiowo – krzyżowej oraz promieniowanie do kończyn dolnych, czemu towarzyszyć mogą parestezje lub drętwienie. Objawy te wiąże się z naciekaniem struktur nerwowych przez głęboko naciekającą endometriozę, jednak dane literaturowe wskazują, że taka postać choroby jest rzadka [7,16, 23-28].

Zgodnie z definicją Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu, ból stanowi nieprzyjemne doświadczenie zarówno czuciowe, jak i emocjonalne, które wiąże się z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, bądź bywa opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia. Z uwagi na fakt, że jest to



zjawisko subiektywne, za ból należy uznać każde doznanie, które pacjent określa w ten sposób, niezależnie od obecności innych, obiektywnych wskaźników. W ramach klasyfikacji doznań bólowych najczęściej wyróżnia się podział według czasu trwania na ból ostry, podostry i przewlekły. Różnicowanie tych kategorii opisuje międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu, przyjmując, że ból ostry trwa do 6 tygodni. Postać podostra obejmuje okres od 6 do 12 tygodni, natomiast ból przewlekły utrzymuje się ponad 12 tygodni. Warto dodać, że nawet gdy poszczególne epizody są krótsze niż 3 miesiące, lecz nawracają w sposób utrwalony, traktuje się je jako przejaw bólu przewlekłego. Ból przewlekły definiuje się ponadto jako dolegliwość utrzymująca się mimo zakończenia procesów gojenia czy odbudowy tkanek. Z kolei definicja Royal College of Obstetricians and Gynaecologists określa przewlekły zespół bólowy miednicy mniejszej jako ból stały bądź przerywany, zlokalizowany w podbrzuszu lub obrębie miednicy, trwający nieprzerwanie co najmniej 6 miesięcy i nie wynikający wyłącznie z menstruacji, współżycia czy ciąży. Z kolei American College of Obstetricians and Gynecologists definiuje przewlekły zespół bólowy miednicy mniejszej jako ból niecykliczny, utrzymujący się dłużej niż 6 miesięcy i zlokalizowany w obrębie narządów bądź struktur miednicy, o natężeniu prowadzącym do zaburzeń funkcjonowania emocjonalnego, poznawczego, behawioralnego i seksualnego. W kontekście endometriozy należy podkreślić, że choć ból nie zawsze ma charakter ciągły, jego nawracający przebieg uzasadnia klasyfikację jako ból przewlekły. Spójnie z tym ujęciem klasyfikacja ICD – 11 ujednotacza kryterium czasowe dla rozpoznań bólowych, przyjmując, że ból przewlekły to dolegliwośći trwające ponad 3 miesiące. W praktycznym zatem ujęciu, przebieg i natężenie można podzielić na dwie osie klasyfikacyjne. Pierwsza z nich dotyczy czasu trwania dolegliwości i obejmuje postać ostrą i podostrą, w której ból występuje okresowo bądź w epizodach nasilenia, oraz postać przewlekłą, definiowaną jako utrzymywanie się tych objawów przez co najmniej 3 – 6 miesięcy. Druga oś odnosi się do objawów bólowych i wyróżnia postać jednoskładnikową, w której dominuje pojedyncza dolegliwość, najczęściej wtórne bolesne miesiączkowanie, oraz postać wieloskładnikową, cechującą się



współwystępowaniem różnych rodzajów bólu. Taki podział jest rekomendowany we wskazanym wcześniej American College of Obstetricians and Gynecologists, ale także przez Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii [7, 16, 24-28].

Ból funkcjonalny w endometriozie to określenie stosowane w kontekście przewlekłego bólu, który wymaga często podejścia wielospecjalistycznego, obejmującego farmakoterapię modulującą ból, fizjoterapię, strategie neuromodulujące. Przewlekły zespół bólowy miednicy mniejszej bywa zaliczany do zespołów bólu funkcjonalnego. W endometriozie nie odzwierciedla on wyłącznie określonej patologii narządowej, ale wiąże się również ze zmianami neurobiologicznymi, fizjologicznymi i anatomicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym, typowymi dla bólu o cechach neuropatycznych, a także z odczynem obwodowym, obejmującym między innymi modyfikacje właściwości receptorów bólowych. Ból funkcjonalny w przebiegu endometriozy nie jest zatem bezpośrednio skutkiem ostrego uszkodzenia tkanek. Powstaje jednak w znacznym stopniu na tle zaburzeń przetwarzania sygnałów bólowych w układzie nerwowym. W efekcie dolegliwości mogą wydawać się nieproporcjonalnie nasilone względem rozległości zmian morfologicznych, co pozostaje w ścisłym związku z nadwrażliwością na bodźce bólowe. Ból w endometriozie ma znacznej mierze charakter zapalny, którego podłoże stanowi aktywacja komórek układu odpornościowego w jamie otrzewnej oraz w samych ogniskach choroby. Szczególną rolę przypisuje się makrofagom i komórkom tłuszcznym, czyli mastocytom. W obrębie zmian endometrialnych wykazuje się ich zwiększoną liczbę i pobudzenie, co skutkuje nasilonym wydzielaniem cytokin prozapalnych oraz chemokin przyciągających kolejne komórki zapalne. Równolegle aktywowane mastocyty uwalniają mediatory takie jak histamina czy tryptaza, które to obniżają próg pobudliwości nocycceptorów (receptorów bólowych) i podtrzymują lokalną reakcję zapalną. Taki profil mediatorów wiąże się z nadekspresją cyklooksygenazy – 2 (COX – 2) w błonie śluzowej, co prowadzi do zwiększonej syntezy prostaglandyn, które to modulują w kierunku nasilenia percepcji bólu oraz wzmacniają



skurcze macicy, co klinicznie manifestuje się napadami bólowymi o charakterze skurczowym lub bolesnym miesiączkowaniem. Następstwem przewlekłego stanu zapalnego jest również stymulacja wzrostu naczyń i unerwienia w obrębie ognisk endometrialnych. Występowanie czynników neurotroficznych i proangiogennych sprzyja penetracji włókien czuciowych w obszary zmienione chorobowo oraz zwiększeniu gęstości splotów nerwowych. Wzrost liczby zakończeń aferentnych (receptorów czuciowych) w połączeniu z ektopową ekspresją receptorów bólowych nasila przewodnictwo nocycceptywne i sprzyja utrwalaniu się nadwrażliwości na ból. W odniesieniu do tego typu mechanizmów wyróżnić oraz zgodnie z definicjami Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (IASP - International Association for the Study of Pain), ból w endometriozie podzielić można na trzy główne kategorie. Pierwszą z nich jest ból nocycceptywny, mający charakter zapalno – tkankowy, który wynika z obecności ektopowych ognisk endometrium, produkcji prostaglandyn i uwalniania cytokin prozapalnych. Może on obejmować zarówno ból trzewny, związany z zajęciem narządów miednicy mniejszej, jak i ból somatyczny, obserwowany w przypadku lokalizacji zmian w ścianie brzucha czy obrębie blizn pooperacyjnych. Drugą kategorią jest ból neuropatyczny, charakteryzujący się odczuciami pieczenia, przeszywania, występowaniem parastezji, który może rozwijać się w następstwie naciekania lub zaciągania nerwów miednicy przez zmiany endometrialnej, a także po interwencjach chirurgicznych. Trzecią wyróżnianą formą jest ból nocycyplastyczny, związany z centralną sensytyzacją, czyli zwiększoną reakcją neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym. W tym przypadku typowe jest występowanie objawów takich jak allodynia (pacjentka odczuwa ból pod wpływem bodźca, który u zdrowych osób nie wywołuje takiego odczucia) czy hiperalgezia (nadmierna, patologicznie nasilona reakcja bólowa na bodziec, który u osób zdrowych wywoływałby ból o mniejszym nasileniu), a także współwystępowanie innych zespołów bólowych o podłożu dysfunkcji przetwarzania bólu, w tym fibromialgii, zespołu jelita drażliwego, czy migren [7, 24-28].



Postępowanie przeciwbólowe w endometriozie wymaga zatem łączenia interwencji objawowych i przyczynowych, z uwzględnieniem fenotypu bólu. Farmakoterapia hormonalna stanowi jedno z rozwiązań i podstawę leczenia, przy uwzględnieniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub preparatów progestagennych, a w przypadkach trudnych analogi bądź antagoniści GnRH. Także inhibitory aromatazy rozważa się jako terapię ratunkową dla pacjentek z nawrotowym bólem. Warto także wziąć pod uwagę priorytety terapeutyczne pacjentki i jej cele – płodność i plany prokreacyjne czy kontrola objawów choroby. Analgetyki, zwłaszcza niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), są przydatne doraźnie w zaostrzeniach, ale ich długoterminowa skuteczność w endometriozie jest ograniczona. Leczenie chirurgiczne pozostaje opcją w przypadku wskazań do tego typu zabiegów. Chociaż operacja może istotnie zmniejszyć ból, także jest obciążona ryzykiem nawrotów i powikłań, a decyzja także powinna wynikać z bilansu korzyści, stanu zaawansowania choroby i planów rozrodczych. Coraz więcej danych uzasadnia wdrażanie podejścia multimodalnego. Fizjoterapia mięśni dna miednicy, obejmująca techniki relaksacyjne, terapię manualną i ćwiczenia, zmniejsza wzmożone napięcie mięśniowe i nadwrażliwość na bodźce, a także poprawia funkcje seksualne. Interwencje psychologiczne, programy ukierunkowane na ból, czy modyfikacja higieny snu modulują także ośrodkowe przetwarzanie bodźców nocycyptywnych i przekładają się na lepsze funkcjonowanie pacjentek. Regularna aktywność fizyczna o umiarkowanej intensywności połączona z edukacją dotyczącą mechanizmów bólu, wykazuje także działanie wspierające długotrwałą kontrolę objawów. Zatem optymalny model opieki to koordynacja w ramach zespołu wielodyscyplinarnego, z podejmowaniem decyzji wspólnie z pacjentką, monitorowaniem wyników przy pomocy standaryzowanych wskaźników oraz planem długo falowym, obejmującym profilaktykę nawrotów i szybkie ścieżki konsultacyjne, co zmniejsza fragmentację opieki, poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz przekłada się na lepsze wyniki leczenia i ogólny poziom jakości życia pacjentki [23, 27-30].

PODSUMOWANIE

Ból w endometriozie ma charakter wielowymiarowy i zwykle łączy komponent nocyceptywny, neuropatyczny oraz nocyplastyczny. Ta mieszana patofizjologia wyjaśnia częstą niespójność między nasileniem bólu a rozległością zmian w obrazowaniu oraz zmienną odpowiedź na leczenie. W codziennym funkcjonowaniu kobiet ból przekłada się na ograniczenia aktywności, zaburzenia snu, trudności w realizacji ról społecznych i rodzinnych oraz spadek efektywności. Dane literaturowe wskazują istotnie gorszą jakość życia, a nasilenie dysfunkcji koreluje z natężeniem bólu i czasem od początku objawów do rozpoznania. W obszarze zdrowia psychicznego u części pacjentek obserwuje się podwyższone nasilenie lęku, objawów depresyjnych, katastrofizacji bólu, a czynniki te wzajemnie się wzmacniają, utrwalając ból i unikające wzorce zachowań. Dyspareunia wpływa na satysfakcję seksualną i bliskość, a jej przewlekły charakter może prowadzić do unikania zbliżeń i napięć w relacji, zatem włączenie partnera lub partnerki do procesu edukacji i terapii także może wpływać na skuteczność interwencji. W pracy zawodowej endometrioza wiąże się zarówno z absencją jak i prezenteizmem (pracą mimo bólu), co przekłada się na straty produktywności. Ból i rokowania płodnościowe kształtują decyzje reprodukcyjne, a część kobiet ma trudności z zaplanowaniem ciąży, co wskazuje na łączenie kontroli bólu z poradnictwem dotyczącym płodności. Skuteczne postępowanie wymaga zatem strategii łączących interwencje medyczne i samopomoc. Edukacja na temat mechanizmów bólu oraz wyznaczanie celów funkcjonalnych są elementami bazowymi. Interwencje psychologiczne ukierunkowane na przewlekły ból mogą także przynieść efekty w zakresie funkcjonowania. Stopniowa aktywność fizyczna o niskiej i umiarkowanej intensywności poprawić może tolerancję wysiłku i jakość życia. Rosnące, chociaż wciąż ograniczone doniesienia wspierają rolę fizjoterapii uroginekologicznej w redukcji doznań bólowych. Personalizacja terapii powinna zatem uwzględniać fenotyp bóli, współchorobowość, cele płodnościowe oraz preferencje dotyczące leczenia. Zgodnie z wytycznymi europejskimi i globalnymi, standard opieki powinien



obejmować wczesne rozpoznanie kliniczne wsparte obrazowaniem, multimodalne leczenie bólu, ścisłą koordynację specjalistyczną oraz systematyczne wsparcie pacjentki i jej otoczenia, a połączenie wskazanych elementów, pozytywnie wpłynąć nie tylko na aspekty bólowe, ale także ogólną jakość życia, także tę związaną ze zdrowiem [26-30].



PIŚMIENICTWO

1. Bulun S.E.: Endometriosis. *N Engl J Med.*, 2020, 382, 1244–1256.
2. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A.W., i in.: ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.*, 2022, 2, hoac009.
3. Karp B.I., Sinaii N., Nieman L.K.: Endometriosis-associated chronic pelvic pain. *Med (N Y).*, 2023, 4, 100–113.
4. Kosek E., Cohen M., Baron R., Gebhart G.F., i in.: Chronic nociplastic pain: clinical criteria and grading system. *Pain.*, 2021, 162, 2629–2635.
5. Morotti M., Vincent K., Becker C.M.: Mechanisms of pain in endometriosis. *Reprod Sci.*, 2014, 21, 1064–1073.
6. Ramírez-Pavez T.N., Martínez-Esparza M., Corraliza-Gómez M., i in.: Peritoneal macrophages in endometriosis: functional changes and therapeutic opportunities. *Int J Mol Sci.*, 2021, 22, 1016.
7. Lee S.Y., Petta C.A., Radosa M.P., i in.: Endometriosis classifications (rASRM/ENZIAN/EFI): strengths, limits and clinical use. *J Minim Invasive Gynecol.*, 2021, 28, 1518–1530.
8. Hudelist G., Fritzer N., Thomas A., Niehues C., i in.: Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.*, 2012, 27, 3412–3416.
9. Della Corte L., Di Filippo C., Gabrielli O., i in.: The burden of endometriosis on women's lives: a narrative review. *J Obstet Gynaecol Can.*, 2020, 42, 2, 151–162.
10. Brown J., Crawford T.J., Allen C., Hopewell S., Prentice A.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2017, CD004753.
11. Donnez J., Dolmans M.-M.: Endometriosis: evolving strategies in medical therapy from progestins to gonadotropin-releasing hormone antagonists. *J Clin Med.*, 2021, 10, 1085.
12. Bafort C., Beebejaun Y., Tomassetti C., Bosteels J., Duffy J.M.N.: Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2020, CD011031.
13. del Forno S., Monti G., Proietti S., i in.: Multimodal pelvic floor physical therapy for women with endometriosis-associated pain: randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.*, 2023, 49, 3781–3790.
14. Hansen K.E., Kesmodel U.S., Kold M., i in.: Psychological interventions in endometriosis: randomized controlled trial with quality-of-life outcomes. *Qual Life Res.*, 2023, 32, 1727–1744.
15. del Pino-Sedeño T., Pérez-Tecedor M., Torres-Cullillas T., i in.: Psychological interventions for endometriosis-associated pain: randomized trial. *Front Psychol.*, 2024, 15, 1457842.
16. American Society for Reproductive Medicine: Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.*, 1997, 67, 5, 817–821.
17. Simoens S., Dunselman G., Dirksen C., i in.: The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis. *Hum Reprod Update.*, 2012, 18, 628–636.
18. Wu J., Xie H., Yao S., i in.: Peritoneal macrophages promote nerve growth in endometriosis by secreting brain-derived neurotrophic factor. *J Neuroinflammation.*, 2017, 14, 53.
19. McCallion A., Homaidan F.R., Orsi N.M., i in.: Estrogen mediates the inflammatory role of mast cells in endometriosis. *Front Immunol.*, 2022, 13, 917257.
20. Lai Z.-Z., Yang H.-L., Ha S.-Y., Chang K.-K., i in.: Cyclooxygenase-2 in endometriosis. *Int J Biol Sci.*, 2019, 15, 2783–2797.
21. Dinu M.D., Pop C.S., Iliev I., i in.: Endometriosis in menopausal women: an update. *Diagnostics.*, 2024, 14, 475.
22. Montgomery G.W.: Genetics of endometriosis. *Genes (Basel).*, 2019, 10, 871.
23. Treloar S.A., O'Connor D.T., O'Connor V.M., Martin N.G.: Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Am J Hum Genet.*, 1999, 64, 1468–1478.
24. Keckstein J., Becker C.M., Canis M., Feki A., i in.: The Enzian classification: a comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2021, 100, 1165–1173.



25. Adamson G.D., Pasta D.J.: Endometriosis Fertility Index (EFI): a new surgical staging system to predict pregnancy after endometriosis surgery. *Fertil Steril.*, 2010, 94, 1609–1615.
26. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., i in.: The revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.*, 2020, 161, 1976–1982.
27. Nabi M.Y., Qureshi A., Rehman R., i in.: Association between endometriosis and irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Front Med.*, 2022, 9, 914356.
28. Treede R.D., Rief W., Barke A., Aziz Q., i in.: Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for ICD-11. *Pain.*, 2019, 160, 19–27.
29. Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A., Abbott J.A., i in.: Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med.*, 2017, 377, 28–40.
30. Giudice L.C., As-Sarraf Z., Miller C.E., i in.: Relugolix combination therapy in endometriosis-associated pain (SPIRIT 1 and 2). *Lancet.*, 2022, 399, 2267–2279

ENDOMETRIOZA JAKO WYZWANIE DLA SYSTEMU OCHRONY ZDROWIA: KOSZTY DIAGNOSTYKI I LECZENIA W PERSPEKTYWIE INTERDYSCYPLINARNEJ

Endometriosis as a health system challenge: an interdisciplinary analysis of diagnostic and treatment costs

Anna Łońska¹, Jakub Tomaszewski¹, Anna Grajewska^{2*}, Edyta Rysiak²

¹*Tomaszewski Medical Center, Białystok*

²*Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;
anna.grajewska@sd.umb.edu.pl (* autor korespondencyjny)*

WPROWADZENIE

Endometrioza jest przewlekłą chorobą zapalną, w której tkanka endometrium lokalizuje się poza obrębem jamy macicy, najczęściej w jamie brzusznej, jajnikach, otrzewnej, czy jelitach [1,2]. Choroba dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, a jej objawy, tj. silne bóle menstruacyjne, zaburzenia cyklu miesięczkowego, objawy ze strony układu pokarmowego, problemy z płodnością, znacząco obniżają jakość życia, funkcjonowanie społeczne i zawodowe chorych [3,4]. Endometrioza została uznana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) za chorobę mającą istotne znaczenie zdrowotne i społeczne, porównywalną względem obciążenia do innych jednostek przewlekłych jak cukrzyca. Szacuje się, że na świecie, na endometriozę choruje od 10 do 15% kobiet w wieku reprodukcyjnym, co przekłada się na ponad 190 milionów osób [5]. W Polsce schorzenie to dotyczyć może nawet 2 milionów kobiet, jednak nadal brak jest dokładnych danych w tym zakresie i liczba ta może być niedoszacowana [6,7]. Mimo faktu wysokiej częstości występowania, endometrioza przez wiele lat pozostaje niezdiagnozowana. Średni czas od pojawienia się objawów

do rozpoznania stanowi od 7 do 10 lat [8-10]. Tak długi okres diagnozy prowadzi często nie tylko do zaostrzenia przebiegu choroby, ale także do zwiększenia kosztów leczenia, zarówno dla samych pacjentek, jak i dla systemu ochrony zdrowia. Koszty związane z tą jednostką chorobową są wysokie. Według szacunków, polskie pacjentki ponoszą roczne wydatki rzędu od kilku do kilkunastu tysięcy złotych, głównie na leczenie prywatne i diagnostykę.

Wobec rosnącego uznania endometriozy za problem systemowy, coraz częściej podkreśla się potrzebę interdyscyplinarnego podejścia do opieki nad pacjentkami. Skuteczne leczenie powinno obejmować współpracę lekarzy specjalistów – ginekologów, lekarzy rodzinnych, psychologów, dietetyków, czy fizjoterapeutów. Koordynacja działań wielu specjalistów może nie tylko poprawić jakość życia chorych kobiet, ale także przyczynić się do zmniejszenia obciążenia ekonomicznego systemu opieki zdrowotnej. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury dotyczącej kosztów opieki nad pacjentkami z endometriozą, zarówno bezpośrednich i pośrednich, oraz omówienie potencjalnych korzyści z zastosowania podejścia interdyscyplinarnego w kontekście skuteczności i efektywności ekonomicznej leczenia [6, 8-11].

ZASADNICZA CZĘŚĆ PRACY

Wydatki związane z chorobami przewlekłymi obejmują nie tylko koszty samego leczenia, ale także nakłady wynikające z powikłań, straty ekonomiczne powiązane z ograniczoną zdolnością do pracy. Analiza kosztów chorób ma na celu oszacowanie całkowitego obciążenia finansowego, jakie dana jednostka chorobowa nakłada na społeczeństwo. Proces ten obejmuje identyfikację, pomiar i wycenę kosztów pośrednich i bezpośrednich. Do kosztów bezpośrednich zalicza się wartość wszystkich dóbr i usług wykorzystywanych w ramach kompleksowej opieki nad pacjentem. Podzielić je można na koszty medyczne i niemedyczne. Koszty bezpośrednio medyczne dotyczą kosztów ponoszonych najczęściej przez system opieki zdrowotnej i obejmują m.in. wydatki na leki,



materiały medyczne, konsultacja lekarskie i kontrole terapeutyczne, badania diagnostyczne, koszty związane ze sprzętem medycznym oraz pobyty w szpitalach. Z kolei koszty bezpośrednio niemedyczne koncentrują się wokół wydatków wynikających z funkcjonowania z chorobą, ale niezwiązanych bezpośrednio z leczeniem. Wśród tej grupy wskazać należy: dostosowanie warunków życia i pracy do potrzeb chorego, transportu, obciążenia finansowego ponoszonego przez rodzinę i opiekunów. Kolejną kategorią są koszty pośrednie, które odnoszą się do strat wynikających z niezdolności do pracy, na co składają się zmniejszona wydajność, nieobecność w pracy, tzw. absencja zawodowa, zwolnienia lekarskie, czy renty. Istotnym zjawiskiem jest także prezenteizm, który definiuje sytuacje, kiedy to, mimo złego stanu zdrowia i choroby, pracownik decyduje się na realizowanie swoich obowiązków służbowych, a co prowadzi do obniżenia efektywności jego pracy. Koszty te istotnie wpływają na spadek produktywności całej gospodarki. Co ważne, istnieją dodatkowe, trudne do zmierzenia koszty będące wynikiem cierpienia fizycznego, psychicznego, odczuwanego przewlekłego bólu, społecznego wykluczenia [11-15].

Darbà i Marsà [15] zidentyfikowali szeroki zakres kosztów w przebiegu endometriozy w oparciu o dane globalne. Według badaczy, opóźnienie w rozpoznaniu choroby generuje wyższe koszty poprzez zwiększoną liczbę wizyt u lekarzy pierwszego kontaktu, ale także lekarzy specjalistów, powtarzane badania obrazowe i stosowanie nieskutecznych terapii. Główne ścieżki farmakoterapeutyczne obejmują niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), złożone doustne środki antykoncepcyjne, gestageny, antagonistów i agonistów GnRH. W zależności od stosowanej terapii i długości jej trwania, może ona stanowić istotny składnik kosztów bezpośrednich, przy czym autorzy wskazują, że długotrwała terapia hormonalna w znaczący sposób wpływa na całkowite wydatki systemowe. Z kolei chirurgiczne leczenie endometriozy, głównie laparoskopowe, wiąże się z wysokimi kosztami, będącymi dominującą częścią wydatków na poziomie opieki specjalistycznej. Dane wskazują, że pacjentki z endometriozą są hospitalizowane czterokrotnie częściej niż kobiety bez rozpoznania tej



choroby. Najczęściej wykonywane procedury to laparoscopia oraz chirurgiczne usuwanie ognisk choroby z narządów miednicy. Autorzy wskazują na średnie roczne koszty bezpośrednie na pacjentkę, przy czym kwoty te różnią się znacząco od siebie, w zależności od kraju. Ponadto różnice te wynikają zarówno z odmiennych cen usług medycznych, jak i praktyk klinicznych. Z kolei koszty pośrednie związane z endometriozą obejmują przede wszystkim straty wynikające z absencji zawodowej oraz obniżonej produktywności, mimo obecności w miejscu pracy. To właśnie te koszty, jak wskazują dane literaturowe, mogą stanowić jeden z większych udziałów w całkowitym ekonomicznym obciążeniu chorobą. Kobiety z endometriozą są często zmuszone do wielodniowych nieobecności w pracy z powodu bólu, chronicznego zmęczenia i innych objawów. Pacjentki wykonują swoje obowiązki zawodowe z obniżoną efektywnością, co stanowi zjawisko trudno do zmierzenia, ale istotnie wpływające na kwestie ekonomiczne. Darbà i Marsà [15] podkreślają, że niekiedy koszty pośrednie przewyższają koszty bezpośrednie, szczególnie w populacjach młodych kobiet aktywnych zawodowo. Oprócz kosztów związanych z zatrudnieniem i utratą produktywności, do strat zalicza się wpływ choroby na proces edukacji, życie rodzinne i społeczne, obciążenie psychiczne i emocjonalne. Autorzy wskazują także na wyraźną lukę w danych dotyczących kosztów opieki długoterminowej, pełnej analizy kosztów z perspektywy społecznej i porównania kosztów różnych ścieżek terapeutycznych [15-17].

W Polsce dane dotyczące całkowitych kosztów społeczno – ekonomicznych związanych z endometriozą pozostają niedoszacowane i fragmentaryczne. Problematyka ta wynika z kilku współistniejących czynników w wymiarze klinicznym i ekonomicznym. Znacząca część pacjentek nie zgłasza się do lekarza z powodu objawów charakterystycznych dla endometriozy, ograniczając leczenie do samodzielnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub innych środków przeciwbólowych dostępnych bez recepty (OTC). Takie postępowanie może prowadzić do wieloletniego opóźnienia w postawieniu rozpoznania i nie pozwala na włączenie pacjentki do systemu



świadczeń publicznych, co z kolei uniemożliwia ujęcie jej przypadku w statystykach zdrowotnych czy analizach kosztowych. Opóźnienie w diagnozie, które wynosi średnio od kilku do nawet kilkunastu lat, pozostaje również istotnym czynnikiem wpływającym na niedoszacowanie kosztów. Wiele kobiet znajduje się w trakcie długotrwałej ścieżki diagnostycznej, często oczekując miesiącami na wizytę u specjalisty w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia, co dodatkowo wydłuża czas do rozpoznania i leczenia [17-19]. Z kolei część pacjentek decyduje się na konsultacje w sektorze prywatnym, pokrywając koszty diagnostyki i leczenia z własnych środków, co także nie jest ujmowane w systemowych analizach kosztów choroby, a koszty wizyt i komercyjnych procedur medycznych różnią się od siebie w zależności od placówki, miasta, czy częstotliwości ich realizacji. Ponadto w sytuacji braku szybkiego i skutecznego leczenia w sektorze publicznym, wiele pacjentek podejmuje decyzję o finansowaniu terapii w ośrodkach prywatnych, gdzie ceny zabiegów (laparoskopii, laparotomii) mogą sięgać od kilku do kilkudziesięciu tysięcy złotych. Koszty te zatem stanowią istotne obciążenie ekonomiczne dla samych pacjentek i ich rodzin. Dodatkowo brak pełnych danych w zakresie rejestru pacjentek z endometriozy, brak spójnych danych dotyczących absencji chorobowej i niewystarczające analizy kosztów pośrednich, takich jak utrata produktywności, obniżenie jakości życia czy koszty płaszczyzny psychicznej, uniemożliwiają aktualne przeprowadzenie kompleksowego oszacowania rzeczywistej kosztochłonności endometriozy w Polsce. Zjawisko to wymaga działań badawczych i systemowych, w tym monitorowania ścieżek i zaktualizowanych analiz kosztowych. W Polsce, z dniem 1. lipca 2025 roku weszło w życie systemowe rozwiązanie umożliwiające pacjentkom z endometriozy korzystanie z refundowanego, wysokospecjalistycznego leczenia w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia. Rozwiązanie to stanowi istotną interwencję zdrowotną, odpowiadającą na potrzeby chorych kobiet, których dostęp do opieki był dotychczas znacznie ograniczony, zarówno pod względem dostępności i kosztów. Wprowadzone zmiany mają na celu zwiększenie dostępności do skutecznej diagnostyki i leczenia, redukcję opóźnień diagnostycznych oraz poprawę jakości życia i funkcjonowania



społeczno – zawodowego kobiet dotkniętych tą chorobą. Mimo potencjału tego modelu, należy jednak zaznaczyć, że jego skuteczność i realna dostępność oraz efektywność pozostają aktualnie trudne do jednoznacznej oceny, a weryfikacja skutków wdrożenia będzie możliwa po upływie odpowiedniego czasu, który pozwoli na ocenę liczby pacjentek objętych opieką, czasu oczekiwania na świadczenia, poziomu realizacji procedur oraz rezultatów zdrowotnych. Istotną kwestią będzie także monitorowanie organizacyjnego i finansowego funkcjonowania ośrodków [17-20].

Konsekwencje opóźnień diagnostycznych w rozpoznaniu endometriozy prowadzić może do szeregu negatywnych skutków. Choroba ulega progresji, od zmian powierzchownych, po głęboko naciekające, obejmujące otrzewną, jelita, pęcherz moczowy, czy zatokę Douglasa. Późna diagnoza wiąże się nie tylko z większymi dolegliwościami bólowymi, ale także ze wzrostem ryzyka niepłodności, koniecznością powtarzanych interwencji chirurgicznych, leczenia wielospecjalistycznego, z ujęciem płaszczyzny psychologicznej i rehabilitacyjnej. Im bardziej zaawansowane stadium choroby, tym wyższe koszty pośrednie, kosztowna diagnostyka (rezonans magnetyczny, laparoscopia), farmakoterapia, wielokrotne hospitalizacje, skomplikowane i drogie operacje. Korzyści z wczesnego rozpoznania są zatem istotne nie tylko dla pacjentki, ale także z perspektywy ekonomicznej systemu ochrony zdrowia. Wczesna diagnoza umożliwia wdrożenie leczenia zachowawczego, które może skutecznie kontrolować objawy i ograniczać postęp choroby, zmniejszając potrzebę interwencji chirurgicznej [18, 21-25]. Leczenie farmakologiczne w początkowych stadiach choroby wiąże się z relatywnie niższymi kosztami oraz ogranicza konieczność wielokrotnych konsultacji specjalistycznych i hospitalizacji. Ponadto, odpowiednio wcześnie postawiona diagnoza umożliwia edukację pacjentki, wdrożenie wsparcia psychologicznego i włączenie długofalowego planu leczenia, co w znacznym stopniu poprawia jakość życia i ogranicza koszty pośrednie, jak absencja zawodowa i utracona produktywność. Kluczową rolę w skróceniu ścieżki diagnostycznej pełnią lekarze podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). To



właśnie do nich pacjentki zgłaszają się w pierwszej kolejności z objawami bólu miesiączkowego, bólu odczuwanego przy współżyciu, problemami jelitowymi czy bólami brzucha i miednicy mniejszej. Niestety, niewystarczająca znajomość problematyki endometriozy i niska świadomość diagnostyczna może skutkować bagatelizowaniem objawów i opóźnieniem wskazania wizyty u specjalisty ginekologa, jako właściwej drogi postępowania. Z perspektywy polityki zdrowotnej, edukacja i podnoszenie kompetencji, także lekarzy i pracowników zawodów medycznych w zakresie rozpoznawania objawów endometriozy może być opłacalnym elementem profilaktyki kosztów. Wprowadzenie standardów postępowania, narzędzi przesiewowych, szkoleń mogłoby przyczynić się do znaczącego skrócenia czasu od pierwszych objawów do rozpoznania, co w dłuższej perspektywie przyniosłoby oszczędności zarówno dla samych pacjentek, jak i NFZ [17, 20- 26].

Niska świadomość kobiet na temat objawów endometriozy oraz powszechne przekonanie, że bolesne miesiączki są „normą”, stanowią kolejną, istotną barierę we wczesnym rozpoznaniu. Z uwagi na ten fakt, działania edukacyjne skierowane do potencjalnych pacjentek, poprzez media, kampanie społeczne i działania w ramach profilaktyki ginekologicznej, powinny być także postrzegane jako element profilaktyki kosztów. Zwiększenie wiedzy kobiet o możliwych objawach choroby, wskazaniach do konsultacji specjalistycznej i dostępnych metodach leczenia, może skutkować wcześniejszym zgłoszeniem się po pomoc, a tym samym szybszym rozpoznaniem i skuteczniejszym leczeniem. Edukacja dziewcząt i kobiet, podobnie jak pracowników ochrony zdrowia i przedstawicieli zawodów medycznych, powinna stanowić integralny element systemowego podejścia do ograniczenia kosztów endometriozy. Wyższa świadomość zdrowotna, uświadamianie społeczne i działania profilaktyczne a nie stanowią jedynie wartości edukacyjnej, ale także element profilaktyki kosztów, redukujący zarówno koszty medyczne, takie jak zabiegi i hospitalizacje, ale również społeczne, które stanowią obniżona produktywność, absencja



zawodowa, spadek jakości życia czy problemy w zakresie zdrowia psychicznego [23-29].

Endometrioza jako przewlekłe schorzenie zapalne o wieloczynnikowej etiologii, bardzo często współistnieje w innymi chorobami, co istotnie wpływa zarówno na jakość życia pacjentek, jak również na złożoność procesu diagnostyczno – terapeutycznego. Współchorobowość obejmują najczęściej zaburzenia o podłożu psychicznym, choroby autoimmunologiczne, zespoły bólowe, zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego i moczowego. Zaburzenia psychiczne, w tym depresja i stany lękowe, są jednymi z częściej występujących problemów u pacjentek z endometriozą. Przewlekły ból, ograniczenia w życiu seksualnym, społecznym, zawodowym, poczucie niezrozumienia, sprzyjają rozwojowi objawów psychopatologicznych. Szacuje się, że u kobiet z potwierdzoną endometriozą występuje nawet dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia depresji w porównaniu z kobietami zdrowymi. Dodatkowo współwystępowanie objawów depresyjnych i lękowych pogłębia subiektywne odczuwanie bóli i obniża skuteczność leczenia przeciwbólowego. Dane literaturowe wskazują ponadto na związek endometriozy z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Hashimoto czy reumatoidalne zapalenie stawów. Choroby czynnościowe przewodu pokarmowego, ze względu na podobieństwo objawów takich jak bóle brzucha, wzdęcia, zespół jelita drażliwego, biegunki, czy zaparcia, stanowią wyzwanie diagnostyczne. W konsekwencji wiele kobiet otrzymuje błędne rozpoznanie. W przypadku ognisk endometrialnych zlokalizowanych w obrębie pęcherza moczowego lub moczowodów, mogą pojawić się objawy sugerujące nadreaktywność pęcherza czy bolesne mikcje. W przypadku kobiet z endometriozą mogą występować objawy ze strony układu moczowego, jednak są one ignorowane lub traktowane jako infekcje dróg moczowych. Obecność chorób współistniejących ma zatem znaczące konsekwencje kliniczne i ekonomiczne. Współwystępujące schorzenia zwiększają liczbę konsultacji specjalistycznych, wydłużają czas do uzyskania prawidłowego rozpoznania, utrudniają wdrożenie skutecznej terapii i wpływają negatywnie na jakość życia pacjentek [22-28].

Wieloczynnikowy charakter objawów prowadzi nierzadko do rozproszenia diagnostyki i leczenia, a w konsekwencji kobiety funkcjonują bez jednoznacznego rozpoznania i adekwatnej terapii, często latami. W tym kontekście szczególnego znaczenie nabiera wdrażanie zintegrowanych modeli opieki, w których uwzględnia się nie tylko ginekologiczne, ale także gastroenterologiczne, neurologiczne, immunologiczne i psychologiczne aspekty choroby [27-29]. Zespół Troncon [30] podkreśla, że w leczeniu bólu u kobiet cierpiących na endometriozę, samo podejście ginekologiczne jest zazwyczaj niewystarczające. Celem zapewnienia optymalnej opieki, leczenie powinno być skoncentrowane na pacjentce, nie tylko na samej chorobie. Coraz częściej uwagę poświęca się zatem badaniom nad korzystnym wpływem podejścia interdyscyplinarnego do tej jednostki chorobowej. Wskazuje się także na fakt tego, by zespół wspólnie omawiał najlepsze postępowanie dla każdej pacjentki. Ocena i poprawa jakości życia także powinny być jednym z głównych celów procesu terapeutycznego. Zespół interdyscyplinarny powinien opierać się na personelu medycznym, który posiada specjalistyczną wiedzę na tej płaszczyźnie. Członkami zespołów powinni być nie tylko lekarze ginekolodzy, ale także specjaliści leczenia bólu, gastroenterolodzy, urolodzy, czy psychiatry. Wśród członków zespołów, oprócz lekarzy specjalistów, wymienia się pielęgniarki, fizjoterapeutów (także fizjoterapeutów uroginekologicznych), psychologów, psychoterapeutów, dietetyków. Dodatkowo, koordynowanie opieki medycznej, obejmujące długofalowe monitorowanie stanu zdrowia pacjentki, to kolejny element wymagające zaangażowania. Lekarz rodzinny, jako pierwszy kontakt w systemie opieki zdrowotnej, bądź wyznaczony koordynator leczenia, powinien mieć kompetencje do rozpoznawania typowych objawów choroby, kierowania pacjentek do ośrodków specjalistycznych, czy wspierania ich w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych. Taka ścieżka terapeutyczna mogłaby wpłynąć pozytywnie na skrócenie czasu diagnostycznego, redukcję kosztów wynikających z powikłań i opóźnień w leczeniu, czy wpłynąć na wzrost satysfakcji pacjentek [26-30].



W Polsce, mimo rosnącej świadomości potrzeby interdyscyplinarnej opieki, istnieją liczne bariery w jej wdrożeniu. Brakuje wyspecjalizowanych ośrodków oferujących kompleksowe podejście terapeutyczne, a finansowanie ze środków publicznych najczęściej obejmuje jedynie interwencje ginekologiczne. Brak także dedykowanych ścieżek diagnostycznych, formalnych ram współpracy między specjalistami oraz systemowego rozwiązania dotyczącego koordynacji opieki. W konsekwencji pacjentki często zmuszone są do szukania pomocy na własną rękę, korzystając z prywatnych wizyt i psychologów, dietetyków, fizjoterapeutów, co znacząco zwiększa indywidualne koszty i pogłębia nierówności w dostępie do opieki. Podejście interdyscyplinarne w leczeniu endometriozą stanowi nie tylko wyzwanie organizacyjne, ale przede wszystkim konieczność wynikającą z wieloaspektowego charakteru choroby. Integracja działań różnych specjalistów w ramach jednego, spójnego modelu terapeutycznego, pozwala nie tylko na skuteczniejsze leczenie i poprawę jakości życia pacjentek poprzez redukcję opóźnień diagnostycznych, liczby hospitalizacji oraz długoterminowego wpływu choroby na funkcjonowanie społeczne, zawodowe i rodzinne kobiet oraz ich dobrostan i jakość życia [10, 23, 29].

PODSUMOWANIE

Endometrioza stanowi jeden z istotniejszych problemów zdrowia publicznego, zarówno z klinicznego punktu widzenia, jak i społeczno – ekonomicznego. Przewlekły charakter choroby, trudności diagnostyczne oraz wielowymiarowy wpływ na funkcjonowanie pacjentek, wskazują na potrzebę podejścia systemowego i wielospecjalistycznego. Obciążenie, jakie generuje ta jednostka chorobowa, wykracza poza sferę medyczną, obejmując również istotne koszty pośrednie, trudne do jednoznacznego uchwycenia w tradycyjnych analizach ekonomicznych. Wysokie koszty terapii, wydłużony proces diagnostyczny, brak dostępu do kompleksowej opieki oraz niewystarczające dane epidemiologiczne i kosztowe powodują, że endometriozą pozostaje wciąż niedoszacowanym



wyzwaniem dla systemu ochrony zdrowia. Niedostatki narzędzi koordynujących opiekę i formalnych mechanizmów współpracy między specjalistami utrudnia wdrożenie skutecznego modelu leczenia. Wprowadzenie refundowanych form opieki w publicznym systemie zdrowia może okazać się punktem zwrotnym, jednak skuteczność tego rozwiązania zależy od jego realnej dostępności, organizacji ścieżek diagnostycznych, dostępności specjalistów i jakości koordynacji. Jednocześnie niezbędne stają się działania edukacyjne, zarówno wśród kadry medycznej, jak i samych pacjentek, które powinny stanowić integralny element strategii ograniczania kosztów i poprawy wyników zdrowotnych [22-27, 30].

Endometrioza jako choroba o złożonym przebiegu, wymaga zintegrowanego podejścia, w którym centralne miejsce zajmuje pacjentka, a nie wyłącznie jednostka chorobowa. Skuteczna strategia zaradcza powinna opierać się na wczesnej diagnostyce, dostępie do wielospecjalistycznej opieki oraz ciągłym monitoringiem skuteczności wdrażanych rozwiązań. Tylko takie podejście pozwoli ograniczyć nie tylko obciążenie zdrowotne, ale również społeczne i ekonomiczne skutki endometriozą.

PIŚMIENNICTWO

1. Allaire C., Bedaiwy M.A., Yong P.J.: Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ*, 2023, 195, 8, E363-E371.
2. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., et al.: ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open*, 2022, 2022, 2, hoac009.
3. Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P., d'Hooghe T., de Cicco Nardone F., et al.: Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.*, 2011, 96, 2, 366-373.e8.
4. De Graaff A.A., D'Hooghe T.M., Dunselman G.A.J., Dirksen C.D., Hummelshoj L., Simoens S.: Impact of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: a cross-sectional survey. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, 2016, 37, 2, 87-94.
5. World Health Organization. Endometriosis: Key facts. Geneva: World Health Organization 2021. Dostępne na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>, data dostępu [30.07.2025].
6. Ministerstwo Zdrowia. Leczenie endometriozy - bezpłatna, kompleksowa opieka. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia. Dostępne na: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/leczenie-endometriozy--bezpłatna-kompleksowa-opieka>, data dostępu [30.07.2025].
7. Narodowy Fundusz Zdrowia. Endometrioza - informacje dla pacjenta (model opieki finansowany przez NFZ). Warszawa: NFZ. Dostępne na: <https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/informacje-o-swiadczeniach/leczenie-endometriozy/>, data dostępu [30.07.2025].
8. Hudelist G., Fritzer N., Thomas A., Niehues C., Oppelt P., et al.: Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum. Reprod.*, 2012, 27, 12, 3412-3416.
9. Swift B., Taneri B., Becker C.M., et al.: Prevalence, diagnostic delay and economic burden of endometriosis: Results from an Eastern Mediterranean population. *Eur. J. Public Health*, 2023, 34, 2, 244-252.
10. Rogalska A., Brukało K.: Diagnostic tools for endometriosis in Poland: cost and access. *J. Clin. Med.*, 2025, 14, 14, 4935.
11. Simoens S., Dunselman G., Dirksen C., Hummelshoj L., Bokor A., et al.: The burden of endometriosis: costs and quality of life of women treated in referral centres. *Hum. Reprod.*, 2012, 27, 5, 1292-1299.
12. Surrey E., Soliman A.M., Trenz H., Blauer-Peterson C., Sluis A.: Impact of endometriosis diagnostic delays on healthcare resource utilization and costs. *Adv. Ther.*, 2020, 37, 3, 1087-1099.
13. Soliman A.M., Yang H., Du E.X., Kelley C., Winkel C.: The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum. Reprod.*, 2016, 31, 4, 712-722.
14. Soliman A.M., Surrey E., Bonafede M., et al.: Real-world evaluation of economic burden among endometriosis patients in the United States. *Adv. Ther.*, 2018, 35, 3, 408-423.
15. Darbà J., Marsà A.: Economic Implications of Endometriosis: A Review. *Pharmacoeconomics*, 2022, 40, 12, 1143-1158.
16. Armour M., Lawson K., Wood A., Smith C.A., Abbott J.: The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: a national online survey. *PLoS One*, 2019, 14, 10, e0223316.
17. Larg A., Moss J.R.: Cost-of-illness studies: a guide to critical review. *Value Health*, 2011, 14, 8, 1288-1295.
18. Narodowy Fundusz Zdrowia. Pakiet zarządzeń od NFZ: leczenie endometriozy, programy profilaktyczne i POZ. Warszawa: NFZ. Dostępne na: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/pakiet-zarzadzen-od-nfz-leczenie-endometriozy-nowosci-w-programie-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-badania-genetyczne-i-poz%2C8795.html>, data dostępu [20.08.2025].
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 maja 2025 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2025 poz. 743). Warszawa: Dziennik Ustaw RP. Dostępne na: <https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2025000074301.pdf>, data dostępu [20.08.2025].
20. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management (NG73). London: NICE 2017. Dostępne na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>, data dostępu [30.07.2025].
21. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis. Quality standard (QS172). London: NICE 2018. Dostępne na: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs172>, data dostępu [30.07.2025].



- [30.07.2025].
22. Soliman A.M., Fuldeore M., Snabes M.C.: Incremental direct and indirect cost burden attributed to surgery among endometriosis patients in the United States. *Fertil. Steril.*, 2017, 107, 5, 1181-1190.e2.
 23. Hummelshoj L., Schollmeyer T., Salmerón R.J., et al.: Endometriosis and quality of life: call to action. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2019, 98, 2, 130-136.
 24. Keckstein J., Becker C.M., Canis M., Feki A., Grimbizis G.F., et al.: Recommendations for the surgical treatment of endometriosis: Part 2 - deep endometriosis. *Hum. Reprod. Open*, 2020, 1, hoaa002.
 25. Pascoal E., Dias J.A. Jr, Andres M.P., Podgaec S.: Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2022, 59, 5, 679-691.
 26. Guerriero S., Condous G., van den Bosch T., Valentin L., Leone F.P.G., et al.: Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis: consensus opinion from the IDEA group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016, 48 (3), 318-332.
 27. van Barneveld E., Manders J., van Osch F.H.M., van Poll M., van Hanegem N.: Depression, anxiety, and antidepressant use in women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Womens Health (Larchmt)*, 2022, 31, 2, 219-230.
 28. Shigesu N., Kvaskoff M., Kirtley S., Feng Q., Fang H., et al.: The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019, 9, e022562.
 29. Leonardi M., Espada M., Kho R.M., Magrina J.F., Millischer A.-E., Savelli L., Condous G.: Endometriosis and the urinary tract: from diagnosis to surgical treatment. *Diagnostics*, 2020, 10, 771.
 30. Troncon, J. K., Anelli, G. B., Poli-Neto, O. B., e Silva, J. C. R.: Importance of an Interdisciplinary Approach in the Treatment of Women with Endometriosis and Chronic Pelvic Pain. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics*, 2023, 45(11), e635-e637.

NIEDOBÓR SKŁADNIKÓW ODŻYWCZYCH W PRZEBIEGU CELIAKII

Nutrient Deficiencies in Celiac Disease

Sandra Motyka¹, Katarzyna Padoł^{1*}, Mateusz Maciejczyk²

¹ *Studenckie Koło Naukowe "Biochemii", Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Radomski; katarzynapadol20@gmail.com (* autor korespondencyjny)*

² *Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku*

WPROWADZENIE

Celiakia (CD) to autoimmunologiczna choroba zapalna jelita cienkiego nazywana również przewlekłą enteropatią jelita cienkiego z nadwrażliwością na gluten. Czynnikiem wywołującym celiakię jest odpowiedź immunologiczna organizmu predysponowanego genetycznie na gluten zawarty w diecie białko występujące w pszenicy, jęczmieniu i życie [1,2]. Głównym skutkiem tej reakcji jest uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego. W dalszej kolejności dochodzi do zaniku kosmków jelitowych, zaburzeń wchłaniania oraz objawów ze strony przewodu pokarmowego i pozajelitowych [1]. Wyróżniamy kilka klinicznych postaci CD w zależności od obecności i charakteru objawów występujących w trakcie przebiegu choroby. Pierwszą z nich, choć niekoniecznie występującą najczęściej, jest klasyczna celiakia. Jest to postać enteropatii z objawami zespołu złego wchłaniania. U pacjentów z tą postacią CD występują biegunki, tłuszczowe stolce, utrata masy ciała, anemia czy zahamowanie wzrostu [3]. U dzieci, przy klasycznej celiakii, może występować dodatkowo zanik mięśni, słaby apetyt, zmiana nastroju i ospałość [3]. Przeciwnieństwem enteropatii klasycznej jest celiakia nieklasyczna, czyli taka bez objawów zespołu złego wchłaniania. W tej postaci choroby mogą występować takie objawy jak zaparcia czy ból brzucha. Również pacjenci posiadający wyłącznie jeden objaw, z wyjątkiem



biegunki i tłuszczowego stolca, zostaną zakwalifikowani do rozpoznania enteropatii nieklasycznej. Istnieją także przypadki CD bezobjawowej, która jak sama nazwa wskazuje pozbawiona jest jakichkolwiek charakterystycznych objawów. Czasem po wprowadzeniu u pacjenta diety bezglutenowej, zaczynają występować drobne objawy. W takiej sytuacji rozpoznanie powinno zostać zmienione z celiakii bezobjawowej na subkliniczną. Jest to postać, w której nie występują typowe objawy mogące skłonić lekarza do zlecenia testów diagnostycznych [3]. Volta i wsp. badali obraz kliniczny celiakii na przestrzeni 15 lat. 79% badanych charakteryzowała się celiakią objawową (postać klasyczna i nieklasyczna), zaś około 20% celiakią subkliniczną. W trakcie pierwszych 10 lat postać kliniczna utrzymywała się na poziomie 47,2%, natomiast w kolejnych 5 latach spadła do wartości 13,3%. Z kolei udział postaci nieklinicznej i subklinicznej wzrastał – około 86% wszystkich badanych pacjentów w ciągu ostatnich 5 lat charakteryzowało się wymienionymi typami CD [4].

Epidemiologia CD jest złożona i zależy od wielu czynników, takich jak aspekty genetyczne, środowiskowe oraz immunologiczne [1,5,6]. Dominującą komponentą genetyczną, która jest charakterystyczna dla zdecydowanej większości chorych na CD (95%) są geny kodujące białka klasy II ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA). W głównej mierze są to geny *HLA-DQ2* i *HLA-DQ8* [1,6]. Należy jednak pamiętać, że nosiciele tych genów mogą przez całe życie nie zachorować na celiakię. *HLA-DQ2* i *HLA-DQ8* nie są samodzielnyimi czynnikami prowadzącymi do rozwoju CD. Do zapoczątkowania procesu chorobowego niezbędna jest gliadyna obecna w produktach glutenowych. Związek ten charakteryzuje się immunogennością. Po przedostaniu się do blaszki właściwej błony śluzowej jelita ulega modyfikacji i tworzy kompleksy z cząsteczkami *HLA-DQ2* i *HLA-DQ8*. Kompleksy te występują na komórkach prezentujących antygen, a w późniejszym etapie są rozpoznawane jako obce przez limfocyty T CD4+. Dochodzi do aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Konsekwencją tego jest degeneracja kosmków i krypt jelitowych oraz naciekanie komórek odpornościowych w blaszce właściwej [6].



Obecnie szacuje się, że około 1,4% populacji ludzkiej cierpi na CD [7]. Chorują na nią zarówno dzieci jak i dorośli w każdym wieku [5]. Wykazano również, że celiakia jest chorobą, która częściej dotyka kobiety niż mężczyzn – stosunek 2:1 [8]. Złożoność celiakii oraz brak jednoznacznych objawów powodują, że choroba ta jest trudna do zdiagnozowania. Obecnie diagnostyka enteropatii polega na wykonywaniu testów serologicznych oraz na pobraniu wycinka jelita cienkiego do badań histopatologicznych [1].

Upośledzone wchłanianie w jelicie cienkim prowadzi do niedoborów makroelementów i mikroelementów [7]. Wykazano, że aż 88% pacjentów z celiakią w momencie diagnozy zmaga się z deficytem mikroelementów [7]. Dieta bezglutenowa, która w obecnych czasach pozostaje jedynym skutecznym sposobem leczenia celiakii, może przyczynić się do uregulowania części niedoborów składników pokarmowych. Niestety, pozostałe mikroskładniki nadal mogą występować w niedomiarze co będzie skutkowało koniecznością ich suplementacji [7].

Niniejsza praca ma na celu omówienie wybranych składników odżywczych, których niedobór występuje u chorych z celiakią. Wśród analizowanych substancji znajduje się żelazo, cynk, witamina D i E, kobalamina oraz kwas foliowy.

CHARAKTERYSTYKA SKŁADNIKÓW WYSTĘPUJĄCYCH W NIEDOBORZE

ŻELAZO

Żelazo (Fe) to mikroelement uczestniczący w wielu ważnych procesach. Zaliczamy do nich syntezę erytrocytów oraz hemoglobiny, transport tlenu, fosforylację oksydacyjną, biosyntezę ATP i DNA [2,9]. Główne źródła żelaza w diecie to: mięso, ryby, zboża, rośliny strączkowe, orzechy, żółtka jaj,



ciemnozielone warzywa oraz ziemniaki. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) zaleca spożycie 11 mg dziennie dorosłym mężczyznom i kobietom po menopauzie, natomiast kobietom przed menopauzą 16 mg dziennie [10]. Dla kobiet norma żelaza mieści się w zakresie 60-160 μg a dla mężczyzn 60-180 μg [11]. Fe może występować w postaci kationu dwu- (Fe^{2+}) lub trójwartościowego (Fe^{3+}). Aby żelazo mogło zostać wchłonięte w dwunastnicy (głównym miejscu absorpcji), musi znajdować się na II stopniu utlenienia. Kation Fe^{3+} ulega redukcji do Fe^{2+} z udziałem enzymu ferroreduktazy, którego koenzymem jest witamina C [2]. W tej postaci żelazo jest transportowane przez nabłonek jelita, za pośrednictwem białka transportującego metale dwuwartościowe (DMT1) [2,11-13]. Następnie, kationy żelaza, z udziałem ferroportyny 1, przenikają przez błonę enterocytów w dwunastnicy i łączą się z osoczną transferyną, która transportuje żelazo do miejsc docelowych. Za utrzymanie fizjologicznego poziomu Fe w organizmie odpowiada hepcydyna [2,12,13].

Ponieważ w celiakii dochodzi do zaburzeń funkcjonowania jelita cienkiego, często występuje zmniejszona absorpcja żelaza z przewodu pokarmowego. Niedobór tego składnika może występować nawet podczas stosowania doustnej suplementacji. Z czasem zbyt niskie stężenie Fe może doprowadzić do niedokrwistości z niedoboru żelaza (IDA) [13,14]. IDA jest najczęstszym pozajelitowym objawem celiakii. W zależności od doniesień występuje u pacjentów z nowo rozpoznaną enteropatią z częstością od 12 do nawet 82% [14]. Kliniczne objawy niedokrwistości z niedoboru żelaza są zwykle nieswoiste w przypadku lekkiej anemii. U części pacjentów z IDA nie występują bowiem żadne objawy. U pozostałych mogą wystąpić jeden bądź kilka z następujących: osłabienie, bóle głowy, zmęczenie, drażliwość, obniżona tolerancja wysiłku fizycznego, uczucie zimna, zaburzona regulacja temperatury, zmęczenie, osłabienie mięśni, astenia. Trzy ostatnie mogą występować nawet bez widocznej anemii. U dzieci może występować opóźnienie rozwoju neurologicznego, zaś u nastolatków obniżona koncentracja. Jednymi z bardziej interesujących objawów niedoboru są: pagofagia, czyli ochota na jedzenie lodu czy czerwony mocz



po zjedzeniu buraków. Objawy niedoboru żelaza mogą wystąpić nawet bez anemii, ponieważ zapasy tego mikroelementu wyczerpują się szybciej niż magazyn hemoglobiny. Możemy do nich zaliczyć: zmęczenie, drażliwość, problemy z koncentracją, łamliwość paznokci, wzmożone wypadanie włosów, czy utratę brodawek na języku [2]. Celiakia z niedokrwistością z niedoboru żelaza częściej dotyka ludzi rasy białej. Wrzodziejąca choroba jelita cienkiego i wiążące się z nią utajone lub jawne krwotoki, hemoliza wewnątrznaczyniowa związana z utratą żelaza wraz z moczem, rzadsze postacie niedokrwistości (anemia syderoblastyczna, zespół Lane-Hamiltona) oraz zakażenie *Helicobacter pylori* to zaburzenia mogące przyczynić się do nasilenia IDA [13].

Powrót do zdrowia ze stanu anemicznego, po zdiagnozowaniu celiakii i wprowadzeniu diety bezglutenowej, trwa zazwyczaj co najmniej 6 miesięcy [14]. Natomiast czas potrzebny na uzupełnienie zapasów żelaza w organizmie jest znacznie dłuższy i może trwać nawet 2 lata. Dieta bezglutenowa stopniowo poprawia stan chorych z niedokrwistością. Po pierwsze pomaga stopniowo odbudować strukturę błony śluzowej jelita, a tym samym poprawia wchłanianie żelaza. Drugim mechanizmem jest zmniejszenie stanu zapalnego, czyli wpływu mediatorów zapalnych na erytropoezę i utrzymanie homeostazy żelaza [14].

Uzupełnianie zasobów żelaza jest kluczowe w leczeniu IDA. Tylko łagodne postacie niedokrwistości z niedoboru Fe mogą być wyleczone samą dietą bezglutenową. Jednakże, forma suplementacji tego mikroskładnika jest nadal kwestionowana. Badacze debatuje, która forma podania, doustna czy dożylna, jest najbardziej skuteczna. Ze względu na łatwość podania i cenę najczęściej stosowaną formą suplementacji żelaza jest doustne podanie siarczanu żelaza (FS). Niestety, aż 50% pacjentów leczonych tą substancją skarży się na dolegliwości ze strony układu pokarmowego [14]. Naukowcy pracują intensywnie nad nowymi preparatami, które będą lepiej tolerowane przez pacjentów z celiakią, jednak do tej pory wykazują one mniejszą skuteczność w leczeniu anemii [14].

CYNK

Cynk (Zn) to niezbędny do życia pierwiastek śladowy. Jest on składnikiem enzymów: polimerazy DNA, odwrotnej transkryptazy i polimerazy RNA, przez co jego obecność jest konieczna dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania komórek [12]. Bierze udział w odpowiedzi immunologicznej i wielu reakcjach enzymatycznych [12,15]. Cynk występuje przede wszystkim w mięsie, roślinach strączkowych, jajkach, rybach, zbożach i produktach zbożowych, mleku i produktach mlecznych. Zalecane dzienne spożycie mikroelementu wynosi 9,4-16,3 mg u dorosłych mężczyzn oraz 7,5-12,7 mg u dorosłych kobiet [10]. Stężenie cynku w osoczu u osób dorosłych powinno mieścić się w granicach od 80 do 120 $\mu\text{g/l}$ (12–18 $\mu\text{mol/l}$) [12].

Głównym miejscem absorpcji cynku w przewodzie pokarmowym jest proksymalna część jelita cienkiego – dwunastnica i jelito czcze. Po pobraniu z pokarmem, mikroelement ten wiąże się z albuminą lub α -makroglobuliną, dzięki czemu translokacja Zn do wątroby i krwiobiegu zachodzi w sposób ułatwiony [12]. Do niedoborów cynku w przebiegu celiakii może prowadzić: zanik kosmków jelitowych, tworzenie się kompleksów tego pierwiastka z kwasami tłuszczowymi czy jego zwiększone zużycie w trakcie odnowy enterocytów. [12,16]. Wyniki jednego z badań wykazały niedobór cynku u osób z celiakią oraz częściową, prawie całkowitą i całkowitą atrofią kosmków jelitowych - odpowiednio u 60%, 80% i 92% badanych [16]. Stenberg i wsp. w swojej pracy zwrócili uwagę na fakt, iż niedobór tego mikroelementu skutkuje aktywacją enzymu transglutaminazy-2 (TG-2). Konsekwencją tego jest powstanie kompleksu TG2-tioester-deamidowana gliadyna, który wywołuje odpowiedź immunologiczną u osób z wrodzoną podatnością. W rezultacie dochodzi do inicjacji procesu zapalnego i zaniku kosmków jelitowych [16].

Poziom wewnętrznych rezerw Zn może ulegać zmianom pod wpływem stresu lub infekcji. Z tego powodu badanie stężenia Zn w osoczu w celu stwierdzenia niedoboru jest kwestionowane [12]. Do przyczyn deficytu cynku zaliczana jest niska zdolność wiązania tego mikroelementu przez białka osoczowe

oraz desaturacja miejsc wiążących ten pierwiastek w osoczu [17]. Utrata cynku przez uszkodzony nabłonek jelitowy także może stanowić przyczynę zaburzonej homeostazy. Do niedoboru prowadzi również zmniejszone spożycie tego składnika [17]. Patologiczne stany, będące objawem niedoboru cynku w CD to zahamowanie wzrostu oraz anoreksja [12,15]. Pierwszy z nich prawdopodobnie spowodowany jest upośledzoną ekspresją genów kluczowych dla wzrostu, w której fizjologicznie uczestniczą nukleoproteiny zawierające cynk [15].

Choć dieta bezglutenowa zwykle prowadzi do przywrócenia homeostazy cynku u osób z CD, czasem jednak może okazać się niewystarczająca. Wynika to z faktu, iż zawartość Zn w produktach bezglutenowych jest niższa niż w ich odpowiednikach zawierających gluten [18]. Wyniki badań dotyczących suplementacji tego mikroelementu wzbudzają pewne wątpliwości. Niektóre z nich nie wykazały wzrostu stężenia cynku u osób cierpiących na celiakię i stosujących już dietę bezglutenową. Dodatkowo, nie ma jednoznacznych dowodów na to, by suplementacja Zn usprawniała odnowę jelit. Dlatego też, niezbędne jest przeprowadzanie większej ilości badań dotyczących suplementacji cynku podczas stosowania diety bezglutenowej u pacjentów z celiakią [16].

WITAMINA D

Witamina D jest zbiorczą nazwą dla grupy związków rozpuszczalnych w tłuszczach (9,10-sekosteroidów). Spośród nich największe znaczenie mają cholekalcyferol (D3) i ergokalcyferol (D2) - biologicznie nieaktywne związki, różniące się budową łańcucha bocznego przy ugrupowaniu sterolowym [19]. Witamina D odgrywa kluczową rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowo-magnezowej, a jej prawidłowe stężenie dodatkowo zmniejsza ryzyko infekcji dróg oddechowych [9]. Odpowiedni poziom tego mikroelementu warunkuje prawidłową mineralizację kości, reguluje czynność wewnątrzwydzielniczą trzustki, nadnerczy, tarczycy i przysadki, a ponadto wykazuje wpływ antyproliferacyjny na niektóre nowotwory [19]. Głównym źródłem witaminy D jest jej synteza



w organizmie. Proces ten rozpoczyna się od oddziaływania promieniowania ultrafioletowego na skórę. Dochodzi do ciągu procesów, w wyniku których powstaje kalcytriol - najbardziej aktywna forma witaminy D [9]. W mniejszym stopniu witamina D jest dostarczana wraz z pożywieniem i wchłaniana w dystalnym odcinku jelita cienkiego – jelicie krętym [9,12]. Główne źródła pokarmowe to tłuste ryby, takie jak łosoś, sardynki, śledź i makrela, a także czerwone mięso, wątroba i żółtka jaj [20]. Ze względu na to, że 25-hydroksywitamina D to dominująca postać witaminy D w surowicy, jej poziom pozwala ocenić zaopatrzenie organizmu w ten mikrośladnik. Przy prawidłowym poziomie 25-hydroksywitaminy D w organizmie, wartości kliniczne w surowicy powinny znajdować się w przedziale 75-125 nmol/L. [12]. Przy odpowiednim dziennym spożyciu dla osoby dorosłej na poziomie 15 µg/dzień większość populacji osiągnie stężenie 25(OH)D w surowicy bliskie lub powyżej 50 nmol/L, co pozwala na zmniejszenie ryzyka niekorzystnych skutków zdrowotnych układu mięśniowo szkieletowego [10].

Niedobór tej witaminy jest często obserwowany w przebiegu celiakii. Gliadyna pobudza ekspresję genów prozapalnych i wydzielanie cytokin [9]. Już w początkowej fazie CD dochodzi do degeneracji kosmków jelitowych oraz powstania stanów zapalnych jelita cienkiego, co w konsekwencji upośledza absorpcję witaminy D. Niedobór tego składnika odżywczego w sposób niekorzystny przekłada się na obrót kostny [9,21]. U małych dzieci powoduje krzywicę, u dorosłych, zwłaszcza kobiet, osteomalację a u osób starszych zrzeszotnienie kości. Od 38 do 72% pacjentów cierpiących na CD zmaga się z niską gęstością mineralną kości (BMD), osteopenią i osteoporozą [22]. Po zastosowaniu leczenia w postaci diety bezglutenowej, wskaźnik ten maleje do 9-47% [22]. Niedobór witaminy D powoduje także wtórną nadczynność przytarczyc i jest jednym z czynników ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych i niektórych nowotworowych [23]. Obniżone stężenie tej witaminy wiąże się z częstszym występowaniem chorób układu krwionośnego takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca, udar, choroba obwodowa

naczyń oraz kalcyfikacja i zwężenie aorty [23]. Dodatkowo, wykazano korelację między niskim poziomem witaminy D a zwiększoną częstością i cięższym przebiegiem zaburzeń psychicznych [23].

Wartym uwagi jest fakt, iż ryzyko złamań kości u osób z CD jest podwyższone o 40% w stosunku do osób zdrowych [24]. Poziom BMD u chorych na celiakię jest uwarunkowany kilkoma czynnikami. Kondapalli i Walker w swojej pracy przedstawili częstość występowania osteopenii i osteoporozy u pacjentów z CD. Stwierdzili, że wartość BMD jest zależna od rodzaju analizowanej kości. Badania wskazały na niską BMD w przedramieniu, krętarzu oraz kręgosłupie [21]. Dodatkowo Pistorius i wsp. dowiedli, iż kobiety w okresie pomenopauzalnym (w przeciwieństwie do kobiet przed menopauzą) cechują się więcej niż jedną lokalizacją o niskiej gęstości mineralnej kości [21]. Galli i wsp. wskazali, że u pacjentów z CD częstość występowania osteopenii oraz osteoporozy przeważa w kierunku mężczyzn przekraczających 45 lat z niską masą ciała [21].

Wiele badań dowodzi skuteczności leczenia niedoboru witaminy D poprzez zastosowanie diety bezglutenowej u chorych z CD. Poziom BMD może ulec skorygowaniu już po 1-2 latach od zastosowania tej diety [12,22,24].

WITAMINA E

Witamina E (tokoferol) jest zaliczana do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Wśród 8 najważniejszych naturalnych postaci witaminy E, najaktywniejszą formą jest α -tokoferol. Tokoferol charakteryzuje się właściwościami antyoksydacyjnymi. Chroni elementy składowe błon komórkowych przed utlenianiem, ogranicza generowanie wolnych rodników tlenowych oraz czynnie uczestniczy w ich usuwaniu [20,25-27]. Tym samym pomaga stabilizować ściany naczyń krwionośnych i zapobiega przedwczesnemu rozpadowi erytrocytów [25]. Tokoferol obecny jest w zielonych warzywach liściastych, jajach [20,25], olejach roślinnych, ziarnach zbóż [20,25,26], orzechach i nasionach



[20]. Z powodu dostępności w wielu produktach spożywczych, niedobór u ludzi występuje rzadko. Długotrwałe zaburzenia poziomu witaminy E wiążą się najczęściej z zespołem złego wchłaniania, który towarzyszy między innymi celiakii [25]. Zalecane dzienne spożycie α - tokoferolu dla osoby dorosłej wynosi 13 mg/dzień dla mężczyzn i 11 mg/dzień dla kobiet [10].

Niewystarczający poziom witaminy E w organizmie prowadzi do upośledzenia jej antyoksydacyjnych funkcji. W konsekwencji, u około 6-12% pacjentów z celiakią może dochodzić do rozwoju objawów neurologicznych, do których zaliczamy neuropatię, ataksję mózdkową, mielopatię oraz anomalie tylnego i bocznego słupa rdzenia kręgowego [25,26,28]. Romańczuk i wsp. wykazali, że osoby z celiakią cierpią na niedobór witaminy E niezależnie od stosowania diety bezglutenowej. Niedobór tokoferolu w przebiegu celiakii występuje niezależnie od zastosowanej diety, dlatego ważna jest suplementacja tego składnika [25].

Ciekawych danych dostarczyło badanie poziomu witaminy E w osoczu u pacjentów z celiakią stosujących dietę bezglutenową przez różne okresy czasu. U żadnego z chorych nie wykryto niedoboru, co może sugerować, że głównym czynnikiem utrzymującym prawidłowe stężenie jest zrównoważona dieta bezglutenowa [26]. Jak pokazują badania, odżywczość diety na całym świecie jest dość mocno zróżnicowana. Jednakże zawartość witaminy E w produktach bez glutenu jest porównywalna do tej w glutenowych odpowiednikach. Zatem prawdopodobnie to indywidualne wybory żywieniowe są głównym czynnikiem wywołującym lub podtrzymującym niedobór witaminy E u pacjentów stosujących dietę bezglutenową [26].

WITAMINA B12

Witamina B12 (kobalamina) jest rozpuszczalna w wodzie i pozyskiwana przez ludzi z pożywieniem, zwłaszcza pochodzenia zwierzęcego [29]. Może występować w postaci kilku izoform jako metylokobalamina, cyjanokobalamina, 5-



deoksyadenozylkobalamina i hydroksykobalamina [12]. Bierze udział w tworzeniu osłonek mielinowych, dojrzewaniu erytrocytów oraz syntezie kwasów nukleinowych [30]. Mechanizm absorpcji i dystrybucji witaminy B12 pochodzenia pokarmowego zachodzi z udziałem 3 czynników: haptokoryny, czynnika wewnętrznego oraz transkobalaminy [26]. Dzięki kwasowemu środowisku, które panuje w żołądku, od 10 do 40% kobalaminy jest wiązane przez haptokorynę. Taki kompleks przedostaje się do jelita cienkiego, gdzie działają enzymy trzustkowe zdolne do rozkładu haptokoryny [26]. Uwolniona witamina B12 wiąże się w dwunastnicy z czynnikiem wewnętrznym (IF). Powstały kompleks IF + B12 umożliwia wchłonięcie większej ilości kobalaminy w jelicie krętym na drodze transportu aktywnego. W ostatnim etapie witamina B12 jest wiązana przez transkobalaminę i transportowana do wątroby [26,30].

Na zdolność wchłaniania witaminy B12 wpływ może mieć zarówno rodzaj, jak i ilość spożywanego białka [12]. Do organizmu przenika około połowa kobalaminy zawartej w pożywieniu. Zapotrzebowanie na ten mikrośladnik wynosi około 2,4 µg dziennie dla dorosłych [12,29], natomiast według EFSA odpowiednie spożycie kobalaminy dla dorosłych to 4 µg/dzień [10]. W organizmie zmagazynowane jest od 2000 do 5000 µg witaminy B12, z czego około połowa znajduje się w wątrobie [12]. Prawidłowy zakres stężenia kobalaminy we krwi dla osób dorosłych mieści się w granicach od 150 do 900 pg/ml [30]. Witamina B12 występuje głównie w produktach mięsnych, takich jak ryby, małże, wołowina, wątroba i nerki zwierzęce, a także w jajkach, produktach mlecznych oraz w wzbogaconych drożdżach spożywczych [20].

Niedobór kobalaminy może także wynikać z niewystarczającej produkcji czynnika wewnętrznego. Sytuacja taka ma miejsce przy zanikowym zapaleniu błony śluzowej żołądka [12]. Dochodzi do zmniejszonego wchłaniania kobalaminy w jelicie krętym wywołanego chorobą lub resekcją tego narządu. Przerost bakteryjny oraz stosowanie przez pacjenta niektórych leków również przyczynia się do deficytu tej witaminy [12]. Wydaje się, że niedobór witaminy B12 nie powinien często występować u pacjentów z celiakią. Miejsce wchłaniania

kobalaminy, czyli końcowy odcinek jelita krętego, nie jest zwykle objęte stanem zapalnym w przebiegu enteropatii [12]. Obserwuje się jednak relatywny deficyt kosmków jelitowych w tej lokalizacji, w związku z czym etiologia niedoboru witaminy B12 u pacjentów z CD wciąż budzi wątpliwości [31].

Na poziom kobalaminy w organizmie nie mają wpływu ani kliniczna postać celiakii, ani stopień zniszczenia kosmków jelitowych [12]. Zazwyczaj jednak niedobór jest obserwowany u pacjentów z zaawansowaną postacią CD obejmującą jelito kręte [12]. Jest to najczęściej łagodne zaburzenie stężenia witaminy B12, które zostaje wyeliminowane po zastosowaniu diety bezglutenowej, o ile nie współwystępuje niedokrwistość złośliwa bądź niewydolność trzustki. Wykazano, że niedobór kwasu foliowego może przyczyniać się do wtórnego niedoboru witaminy B12 u pacjentów z celiakią [12].

WITAMINA B9

Witamina B9 (folian) jest rozpuszczalna w wodzie i pozyskiwana przez ludzi wraz z pożywieniem [12,29]. Jej głównymi źródłami pokarmowymi są: rośliny strączkowe, jajka, warzywa liściaste, szparagi, buraki, wątroba wołowa, kielki pszenicy [20]. Może być także dostarczana poprzez suplementację w formie syntetycznego kwasu foliowego [29], który charakteryzuje się około dwukrotnie wyższą biodostępnością niż naturalna witamina B9 [29,32]. Folian pełni ważną rolę w syntezie DNA i RNA, jak również w podziale komórek [20,26]. Zalecane dzienne spożycie folianów dla osób dorosłych wynosi 330 µg równoważników folianów w diecie (DFE) [10]. Za wartości referencyjne prawidłowego stanu witaminy uznaje się stężenie folianów w surowicy na poziomie 6,8-27 ng/ml, podczas gdy w erytrocytach wartości te mogą być nawet 30-krotnie wyższe [33]. Folian pochodzący z diety ulega modyfikacji przez odpowiednie enzymy do monoglutaminianu, który jest wchłaniany w proksymalnym odcinku jelita cienkiego (dwunastnicy oraz początkowej części jelita czczego), czyli obszarze szczególnie narażonym na uszkodzenia w CD [26,31]. Wykazano, że



zanik kosmków u pacjentów z celiakią może powodować niedobór witaminy B9 [12]. Niski poziom może wystąpić po kilku tygodniach bądź miesiącach stosowania diety ubogiej w foliany [29]. Do niedoboru mogą doprowadzić również zaburzenia wchłaniania związane z różnymi chorobami przewlekłymi i autoimmunologicznymi, jak celiakia, oraz nadużywanie alkoholu czy leków [29]. Zaburzenie to odnotowano u 8-85% dorosłych chorych na enteropatię [12,32] i 10-40% dzieci [12]. Do objawów niedoboru folianów możemy zaliczyć zmęczenie, spadek funkcji poznawczych, bladość skóry, owrzodzenia jamy ustnej, drażliwość, zmniejszony apetyt, biegunkę, osłabienie czucia głębokiego i wibracji oraz gładkość i bolesność języka [29].

Interesującym spostrzeżeniem jest występowanie niedoboru folianów u części pacjentów z celiakią będących wiele lat na diecie bezglutenowej oraz z powiązanym podwyższonym poziomem homocysteiny [12,18,34]. Jest to aminokwas biorący udział w cyklu metioniny, który wymaga obecności folianu i kobalaminy. Homocysteina pełni również rolę substratu koniecznego do ponownego wykorzystania folianów w komórce, zamiast ich jednorazowego zużycia. Hiperhomocysteinemia może być wywołana predyspozycjami genetycznymi, nabytymi patologiami oraz niedoborami żywieniowymi [35]. Z racji, iż rozkład homocysteiny zależy od obecności witamin B9 i B12, hiperhomocysteinemia może być spowodowana niedoborem tych właśnie składników [12]. Nadmiar homocysteiny został powiązany z chorobami układu krążenia oraz z pogorszeniem funkcji poznawczych obejmujących demencję i chorobę Alzheimera [29]. Obraz histologiczny jelit u tych pacjentów nie wykazywał jednak żadnych uszkodzeń, a markery serologiczne nie były dodatnie [12]. W ich przypadku niedobór wynikał najprawdopodobniej ze zmniejszonego spożycia witaminy B9 [12,34]. Produkty bezglutenowe zawierają mniejsze ilości folianów w porównaniu ze swoimi glutenowymi odpowiednikami [12,18].

Niedobory witamin B9 i B12 mogą prowadzić do podobnych zaburzeń, takich jak: niedokrwistość megaloblastyczna, anizocytoza, poikilocytoza, hipersegmentacja neutrofilii oraz hiperhomocysteinemia [29]. Kreutz i wsp. w swojej



pracy wskazali na potrzebę suplementowania witaminy B12 i kwasu foliowego, co mogłoby ograniczyć zaburzenia neurologiczne i psychiczne towarzyszące celiakii [31].

PODSUMOWANIE

Celiakia to choroba autoimmunologiczna atakująca błonę śluzową jelita cienkiego, która występuje u osób predysponowanych genetycznie. Niestety, współcześnie jest ona obserwowana coraz częściej. W jej przebiegu stwierdza się niedobory wielu składników odżywczych, a najczęściej zauważalny jest ujemny bilans żelaza Tabela 1. Te deficyty doprowadzają do licznych jednostek chorobowych. Zalecane jest wykonywanie testów przesiewowych w kierunku celiakii u pacjentów z niedoborami niewiadomego pochodzenia, trudnymi do wyleczenia. Konieczne jest również monitorowanie poziomu mikro- i makroelementów u chorych z CD. Do tej pory jedyną skuteczną formą leczenia celiakii polega na przestrzeganiu diety bezglutenowej. Pozwala ona na przywrócenie odpowiedniego poziomu mikro- i makroelementów w organizmie. W przebiegu celiakii często zalecana jest suplementacja określonych mikroelementów, choć skuteczność suplementacji niektórych, na przykład cynku, jest kwestionowana.



Tabela 1. Charakterystyka wybranych składników mineralnych i witamin istotnych w przebiegu celiakii – zapotrzebowanie, źródła pokarmowe, funkcje fizjologiczne oraz konsekwencje ich niedoboru związane z zaburzeniami wchłaniania.

Mikroelement	Zapotrzebowanie	Źródła pokarmowe	Działanie w organizmie	Zaburzenia w przebiegu celiakii
ŻELAZO	Dorośli mężczyźni i kobiety po menopauzie - 11 mg dziennie, kobiety przed menopauzą - 16 mg dziennie [10].	Mięso, ryby, zboża, rośliny strączkowe, orzechy, żółtka jaj, ciemnozielone warzywa, ziemniaki [10].	Uczestniczy w syntezie erytrocytów i hemoglobiny, transporcie tlenu, fosforylacji oksydacyjnej, biosyntezie ATP i DNA [2,9].	Zmniejszona absorpcja Fe poprzez zaburzone funkcjonowanie jelita cienkiego – niedokrwistość z niedoboru żelaza [10,11].
CYNK	Dorośli mężczyźni - 9,4-16,3 mg dziennie, dorosłe kobiety - 7,5-12,7 mg dziennie [10].	Mięso, rośliny strączkowe, jajka, ryby, zboża i produkty zbożowe, mleko i produkty mleczne [10].	Składnik enzymów: polimerazy DNA, odwrotnej transkryptazy i polimerazy RNA, (niezbędne dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania komórek) [12]. Bierze udział w odpowiedzi immunologicznej i wielu reakcjach enzymatycznych [12,15].	Atrofia kosmków jelitowych w wyniku inicjacji procesu zapalnego [13] – zahamowanie wzrostu, anoreksja [9,12].
Witamina D	Dorośli ludzie - 15 µg dziennie [10].	Tłuste ryby (łosoś, sardynki, śledź i makreła), czerwone mięso, wątroba, żółtka jaj [20].	Reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanowo-magnezową [9]. Warunkuje prawidłową mineralizację kości, reguluje czynność wewnątrzwydzielniczą trzustki, nadnerczy, tarczycy i przysadki [19].	Upośledzona absorpcja witaminy D na skutek stanów zapalnych, degeneracja kosmków jelitowych – nieprawidłowy obrót kostny [8,16], choroby układu krwionośnego [18].



<p>Witamina E</p>	<p>Dorośli mężczyźni - 13 mg dziennie α-tokoferolu, dorosłe kobiety – 11 mg dziennie α-tokoferolu [10].</p>	<p>Zielone warzywa liściaste, jajka [20,25], oleje roślinne, ziarna zbóż [20,25,26], orzechy i nasiona [20].</p>	<p>Chroni elementy błon komórkowych przed utlenianiem, ogranicza generowanie wolnych rodników tlenowych oraz uczestniczy w ich usuwaniu [20,25-27]. Pomaga stabilizować ściany naczyń krwionośnych i zapobiega przedwczesnemu rozpadowi erytrocytów [25].</p>	<p>Zaburzona absorpcja witaminy E z przewodu pokarmowego – upośledzone funkcje antyoksydacyjne [20].</p>
<p>Witamina B12</p>	<p>Dorośli ludzie - 2,4 μg dziennie [12,29], według EFSA 4 μg dziennie [10].</p>	<p>Produkty mięsne (ryby, małże, wołowina, wątroba, nerki), jajka, produkty mleczne, wzbogacone drożdże spożywcze [20].</p>	<p>Bierze udział w tworzeniu osłonek mielinowych, dojrzewaniu erytrocytów oraz syntezie kwasów nukleinowych [30].</p>	<p>Niedobór czynnika wewnętrznego przy zanikowym zapaleniu błony śluzowej żołądka [9].</p>
<p>Witamina B9</p>	<p>Dorośli ludzie – 330 μg równoważników folianów w diecie (DFE) [10].</p>	<p>Rośliny strączkowe, jajka, warzywa liściaste, szparagi, buraki, wątroba wołowa, kielki pszenicy [20].</p>	<p>Pełni ważną rolę w syntezie DNA i RNA, jak również w podziale komórek [20,26].</p>	<p>Zaburzenia wchłaniania witaminy B9 wynikające z zaniku kosmków jelitowych [9], hiperhomocysteinemia – prowadzi do zaburzeń funkcji poznawczych (demencja, choroba Alzheimera) [24].</p>

PIŚMIENNICTWO

1. Daley SF, Haseeb M. Celiac Disease. 2025 Feb 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Dostępne na: Bookshelf ID: NBK441900
2. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. *Nutrients*. 2021 Sep 28;13(10):3437. Dostępne na: doi: 10.3390/nu13103437
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52. Dostępne na: doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346
4. Volta, U., Caio, G., Stanghellini, V. i wsp. Zmieniający się profil kliniczny celiakii: 15-letnie doświadczenie (1998–2012) we włoskim ośrodku referencyjnym. *BMC Gastroenterol* 14 , 194 (2014). Dostępne na: <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0194-x>
5. Wieser H, Ciacci C, Soldaini C, Gizzi C, Santonicola A. Gastrointestinal and Hepatobiliary Manifestations Associated with Untreated Celiac Disease in Adults and Children: A Narrative Overview. *J Clin Med*. 2024 Aug 5;13(15):4579. Dostępne na: doi: 10.3390/jcm13154579
6. Mikulska J, Pietrzak D, Rękawek P, Siudaj K, Walczak-Nowicka ŁJ, Herbet M. Celiac disease and depressive disorders as nutritional implications related to common factors - A comprehensive review. *Behav Brain Res*. 2024 Mar 28;462:114886. Dostępne na: doi: 10.1016/j.bbr.2024.114886
7. Pinto-Sanchez MI, Blom JJ, Gibson PR, Armstrong D. Nutrition Assessment and Management in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2024 Jun;167(1):116-131.e1. Epub 2024 Apr 7. Dostępne na: doi: 10.1053/j.gastro.2024.02.049
8. González T, Larretxi I, Vitoria JC, Castaño L, Simón E, Churrua I, Navarro V, Lasa A. Celiac Male's Gluten-Free Diet Profile: Comparison to that of the Control Population and Celiac Women. *Nutrients*. 2018 Nov 8;10(11):1713. Dostępne na: doi: 10.3390/nu10111713
9. Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients*. 2021 May 21;13(6):1755. Dostępne na: doi: 10.3390/nu13061755
10. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for nutrients. Summary report. EFSA Supporting publication 2017:e15121. Approved: 4 December 2017. Dostępne na: doi: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121.
11. Orlicz-Szczęsna G, Żelazowska-Posiej J, Kucharska K. Niedokrwistość z niedoboru żelaza. *Curr Probl Psychiatry* 2011; 12(4): 590-594.
12. Caruso R, Pallone F, Stasi E, Romeo S, Monteleone G. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Annals of Medicine*. 2013;45(8):522–531. Dostępne na: doi: 10.3109/07853890.2013.849383
13. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 21;21(31):9233-8. Dostępne na: doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9233
14. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*. 2021 May 17;13(5):1695. Dostępne na: doi: 10.3390/nu13051695
15. Tran CD, Katsikeros R, Manton N, Krebs NF, Hambidge KM, Butler RN, Davidson GP. Zinc homeostasis and gut function in children with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2011 Oct;94(4):1026-32. Epub 2011 Aug 24. Dostępne na: doi: 10.3945/ajcn.111.018093
16. Chao HC. Zinc Deficiency and Therapeutic Value of Zinc Supplementation in Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Nutrients*. 2023 Sep 22;15(19):4093. Dostępne na: doi: 10.3390/nu15194093
17. Fathi F, Ektefa F, Tafazzoli M, Rostami K, Rostami Nejad M, Fathi M, Rezaei-Tavirani M, Oskouie AA, Zali MR. The concentration of serum zinc in celiac patients compared to healthy

- subjects in Tehran. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013 Spring;6(2):92-5. Dostępne na: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4017501/>
18. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients*. 2019 Jan 15;11(1):170. Dostępne na: doi: 10.3390/nu11010170
 19. Grafka A, Łopucki M, Kuna J, Kuna A, Pęksa B. Rola witaminy D w organizmie. *Diagn Lab*. 2019; 55(1): 55-60. Dostępne na: doi: 10.5604/01.3001.0013.7375
 20. Kareem MM, Imran M. Vitamins. [w:] *Malnutrition*. Imran M, Imran A (red.). IntechOpen, 2020, s. 1–19. Dostępne na: doi: 10.5772/intechopen.92074
 21. Kondapalli AV, Walker MD. Celiac disease and bone. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):756-764. Dostępne na: doi: 10.20945/2359-3997000000561
 22. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 Apr;14(2):43-8. Dostępne na: doi: 10.1007/s11914-016-0304-5.
 23. Dittfeld A, Gwizdek K, Koszowska A, Fizia K. Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 2014;68(1):47–52.
 24. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016 Dec;35(6):1236-1241. Dostępne na: doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.002
 25. Romańczuk B, Szaflarska-Popławska A, Chełchowska M, Hozyasz KK. Analysis of the concentration of vitamin E in erythrocytes of patients with celiac disease. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(4):282-285. Dostępne na: doi: 10.5114/pg.2016.61354.
 26. Scarampi M, Mengoli C, Miceli E, Di Stefano M. Vitamins and Celiac Disease: Beyond Vitamin D. *Metabolites*. 2025 Jan 28;15(2):78. Dostępne na: doi: 10.3390/metabo15020078.
 27. Drabińska N, Krupa-Kozak U, Abramowicz P, Jarocka-Cyrta E. Beneficial Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Vitamin D and E Status in Children with Celiac Disease on a Long-Term Gluten-Free Diet: A Preliminary Randomized, Placebo-Controlled Nutritional Intervention Study. *Nutrients*. 2018 Nov 15;10(11):1768. Dostępne na: doi: 10.3390/nu10111768.
 28. McGrogan L, Mackinder M, Stefanowicz F, Aroutiounova M, Catchpole A, Wadsworth J, Buchanan E, Cardigan T, Duncan H, Hansen R, Russell RK, Edwards CA, Talwar D, McGrogan P, Gerasimidis K. Micronutrient deficiencies in children with coeliac disease; a double-edged sword of both untreated disease and treatment with gluten-free diet. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2784–90. Dostępne na: doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.006.
 29. Lev L, Petersen K, Roberts JL, Kupferer K, Werder S. Exploring the Impact of Folic Acid Supplementation and Vitamin B12 Deficiency on Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with Celiac Disease. *Nutrients*. 2024 Sep 21;16(18):3194. Dostępne na: doi: 10.3390/nu16183194.
 30. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Puche-Cañas E. Vitamin B12: For more than just the treatment of megaloblastic anemia? *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023 Feb;223(2):114-119. Dostępne na: doi: 10.1016/j.rceng.2022.11.004.
 31. Kreutz JM, Adriaanse MPM, van der Ploeg EMC, Vreugdenhil ACE. Narrative Review: Nutrient Deficiencies in Adults and Children with Treated and Untreated Celiac Disease. *Nutrients*. 2020 Feb 15;12(2):500. Dostępne na: doi: 10.3390/nu12020500.
 32. Lamjadli S, Oujamaa I, Souli I, Eddehbi FE, Lakhouaja N, M'raouni B, Salami A, Guennouni M, Belghali MY, Hazime R, Admou B. Micronutrient deficiencies in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2025 Jan-Dec;39:3946320241313426. Dostępne na: doi: 10.1177/03946320241313426.
 33. Gryszczyńska A. Witaminy z grupy B – naturalne źródła, rola w organizmie, skutki awitaminozy. *Postępy Fitoterapii*. 2009;4:229–38. Dostępne na: <https://open.icm.edu.pl/items/4ed5dc5a-0bf4-4a4d-8ddc-df8571a62d1c>
 34. Cardo A, Churrua I, Lasa A, Navarro V, Vázquez-Polo M, Perez-Junkera G, Larretxi I. Nutritional Imbalances in Adult Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2021 Aug 21;13(8):2877. Dostępne na: doi: 10.3390/nu13082877.
 35. Finkelstein JD, Martin JJ. Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol*. 2000 Apr;32(4):385-9. Dostępne na: doi: 10.1016/s1357-2725(99)00138-7.

WPŁYW DIETY, UŻYWEK ORAZ INNYCH CZYNNIKÓW ZEWNĘTRZNYCH NA ETIOLOGIĘ RAKA JAMY USTNEJ

The Influence of Diet, Substance Use, and Other Environmental Factors
on the Etiology of Oral Cancer

Kamila Łukaszuk¹, Bartłomiej Rusztyn¹, Jan Borys¹, Żaneta Anna Mierzejewska^{2*}, Bożena Antonowicz³

¹Klinika Chirurgii Szczękowej i Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Instytut Inżynierii Biomedycznej, Politechnika Białostocka, a.mierzejewska@pb.edu.pl
(* autor korespondencyjny)

³Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

WPROWADZENIE

Rak jamy ustnej stanowi istotny problem zdrowotny na całym świecie. Jego najczęstszą postacią pod kątem różnicowania histologicznego jest rak płaskonabłonkowy, stanowiący około 90% wszystkich przypadków. Nowotwory złośliwe mają niejednorodną etiologię i obejmują zróżnicowane struktury i tkanki w obrębie jamy ustnej, między innymi wargi, język, dno jamy ustnej, dziąsła, podniebienie twarde i miękkie oraz policzki [1]. W 2020 roku, według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), odnotowano ponad 377 tysięcy nowych przypadków raka jamy ustnej na świecie, co przełożyło się na około 177 tysięcy zgonów [2]. Z tego powodu nowotwór ten plasuje się na szóstym miejscu najczęściej występujących nowotworów na świecie, z największą liczbą diagnozowanych przypadków w krajach rozwijających się. Rak jamy ustnej charakteryzuje się wysoką śmiertelnością i trudnościami w leczeniu, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach. Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu, pięcioletnia przeżywalność pacjentów z rakiem jamy ustnej pozostaje niska, wynosząc około 50-60%. Ponieważ wskaźniki zachorowalności różnią się w



zależności od regionu geograficznego, istnieje podejrzenie, że istotną rolę w rozwoju tej choroby odgrywają czynniki środowiskowe, ale też palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu oraz nieodpowiednia dieta [3]. Dlatego też w niniejszym artykule przeanalizowano mechanizmy wyjaśniające, w jaki sposób wybrane czynniki mogą wpływać na rozwój raka jamy ustnej.

DIETA A RYZYKO RAKA JAMY USTNEJ

Liczne badania epidemiologiczne wskazują, że bogata w owoce i warzywa dieta może zmniejszać ryzyko rozwoju raka jamy ustnej. Główną przyczyną tego zjawiska jest fakt, iż składniki odżywcze znajdujące się w nich, takie jak: witaminy A, C i E, a także flawonoidy, polifenole, beta-karoten, likopen, resweratrol, kwercetyna i kurkumina i inne związki bioaktywne, mają właściwości przeciwutleniające. Antyoksydanty obecne w wielu produktach spożywczych, mają zdolność neutralizowania wolnych rodników, reaktywnych cząsteczek, które mogą uszkadzać DNA i prowadzić do mutacji genetycznych sprzyjających rozwojowi nowotworów. Regularne spożywanie owoców i warzyw może również wspierać układ odpornościowy, poprawiając jego zdolność do wykrywania i niszczenia komórek nowotworowych [4,5]. Kluczową rolę w utrzymaniu zdrowia układu pokarmowego, w tym jamy ustnej odgrywa obecny w produktach pełnoziarnistych, owocach i warzywach – błonnik pokarmowy. Wspiera on utrzymanie równowagi mikrobiomu jelitowego, który z kolei może wpływać na przebieg stanu zapalnego i odpowiedź immunologiczną w całym organizmie, także w jamie ustnej. Dieta bogata w błonnik może również wspomagać kontrolę poziomu cukru we krwi i insuliny, co jest istotne w kontekście ryzyka wystąpienia nowotworów [6, 7]. Ponadto niedobory niektórych witamin i minerałów, takich jak kwas foliowy, witamina B12, żelazo i cynk, mogą wpływać na zdrowie jamy ustnej i zwiększać ryzyko raka, prowadząc do zaburzeń w syntezie DNA i procesach regeneracyjnych komórek, co zwiększa ryzyko powstania mutacji genetycznych. Niedobory witamin i substancji mineralnych wpływają



znacząco również na układ odpornościowy, którego działanie jest osłabione, co z kolei zwiększa podatność organizmu na infekcje oraz stany zapalne [8, 9].

UŻYWKI A RYZYKO RAKA JAMY USTNEJ

Palenie tytoniu jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka jamy ustnej. Dym tytoniowy zawiera ponad 7000 związków chemicznych, z których około 70 jest uznawanych za karcinogenne. Mowa tu m.in. o: wielopierścieniowych węglowodorach aromatycznych (WWA), nitrozoaminach oraz związkach metali ciężkich. Wdychanie dymu tytoniowego prowadzi do bezpośredniego kontaktu tych substancji z błoną śluzową jamy ustnej, co może skutkować mutacjami DNA, uszkodzeniami komórek i intensyfikowaniem procesów nowotworowych [10, 11]. Substancje kancerogenne zawarte w tytoniu mogą powodować uszkodzenia DNA bezpośrednio poprzez tworzenie adduktów DNA lub pośrednio poprzez indukcję stresu oksydacyjnego i produkcję wolnych rodników. Te zmiany mogą prowadzić do mutacji w genach supresorowych oraz genach kodujących białka zaangażowane w naprawę DNA, co zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu. Stosowanie tytoniu bezdymnego, w postaci żucia lub wąchania, również wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia raka jamy ustnej, ponieważ tytoń w takiej postaci zawiera karcinogenne nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu (TSNA – Tobacco-specific nitrosamines), które indukują mutacje w genach supresorowych nowotworów, na przykład w białku p53, regulującym cykl życiowy komórki [12, 13].

Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka jamy ustnej jest spożywanie alkoholu. Mechanizmy działania alkoholu jako czynnika kancerogennego obejmują bezpośrednie działanie cytotoksyczne na błonę śluzową jamy ustnej, co może prowadzić do jej uszkodzenia i promowania kancerogenezy. Metabolizm alkoholu prowadzi do powstania acetaldehydu, związku o silnym działaniu mutagennym, który może powodować uszkodzenia DNA i prowadzić do mutacji genetycznych [14, 15]. Ponadto alkohol może również działać jako



rozpuszczalnik substancji toksycznych i kancerogennych, np. takich jak te zawarte w dymie tytoniowym, ułatwiając im wnikanie do komórek. Osoby, które jednocześnie palą i piją alkohol, są narażone na znacznie wyższe ryzyko raka jamy ustnej niż osoby, które tylko palą lub tylko piją alkohol. Badania epidemiologiczne wskazują, że ryzyko raka jamy ustnej u osób jednocześnie palących i pijących alkohol jest znacznie wyższe, niż suma ryzyk związanych z każdym z tych czynników z osobna. Stąd wniosek, że interakcje między używkami są złożone i mają synergistyczny wpływ na ryzyko rozwoju raka jamy ustnej. Mechanizmy molekularne leżące u podstaw tej synergii obejmują zwiększoną ekspozycję na kancerogeny, zwiększoną produkcję wolnych rodników, przewlekły stan zapalny oraz zaburzenia w naprawie DNA [16, 17].

W wielu kulturach, zwłaszcza w krajach Azji Południowej, popularne jest żucie betelu, który często zawiera orzech areki, pieprz żuwny oraz wapno. Orzech areki zawiera alkaloidy, które mogą działać kancerogennie, a proces żucia może prowadzić do chronicznego uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej i przewlekłego stanu zapalnego. Wapno, które jest często dodawane do betelu, może działać drażniąco na błonę śluzową jamy ustnej, zwiększając jej przepuszczalność dla innych kancerogenów. Kombinacja tych czynników może prowadzić do wysokiego ryzyka rozwoju raka jamy ustnej w populacjach, gdzie żucie betelu jest powszechne, a więc w całym basenie Morza Południowochińskiego, krajach Archipelagu Malajskiego oraz Subkontynentu Indyjskiego [18, 19].

Oprócz tytoniu i alkoholu na zwiększone ryzyko wystąpienia raka jamy ustnej mogą wpływać również inne substancje psychoaktywne, takie jak marihuana i kokaina. Palenie marihuany, podobnie jak tytoniu, naraża użytkowników na działanie karcinogenów i substancji drażniących. Marihuana zawiera wiele związków chemicznych, w tym tetrahydrokannabinol (THC) oraz inne kannabinoidy, które mogą wpływać na funkcje komórkowe i immunologiczne. Wpływ palenia marihuany na ryzyko powstania raka jamy ustnej wymaga

dalszych badań, aby lepiej zrozumieć potencjalne mechanizmy kancerogenne [20, 21].

Kokaina jest silnym stymulantem o działaniu uzależniającym, który może być stosowany w różnych formach, najczęściej jednak jest wdychana przez nos (w postaci proszku) lub palona (w formie cracku). Stosowanie kokainy, szczególnie w formie wdychanej, może prowadzić do przewlekłych stanów zapalnych i uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej, nosa i gardła. Wdychanie kokainy powoduje bezpośredni kontakt substancji z błoną śluzową, co prowadzi do jej podrażnienia i stanu zapalnego. Przewlekły stan zapalny w obrębie jamy ustnej jest jednym z czynników sprzyjających karcinogenezie. Proces zapalny może prowadzić do proliferacji komórek, a także do wzrostu produkcji reaktywnych form tlenu (ROS), które uszkadzają DNA i mogą inicjować proces nowotworowy. Kokaina powoduje skurcz naczyń krwionośnych, co prowadzi do niedokrwienia i martwicy tkanek. Uszkodzenia błony śluzowej mogą manifestować się jako owrzodzenia, nadżerki i zmiany nekrotyczne. Te zmiany nie tylko sprzyjają infekcjom bakteryjnym i wirusowym, ale również mogą destabilizować procesy naprawcze, które zwiększają ryzyko mutacji genetycznych. Kokaina może również działać immunosupresyjnie, osłabiając zdolność organizmu do zwalczania komórek nowotworowych, a w połączeniu z tytoniem (stosowana jako "speedball" – mieszanina kokainy i heroiny) może zwiększać toksyczność obu substancji, prowadząc do nasilonego uszkodzenia błon śluzowych i stanu zapalnego. Te interakcje mogą znacząco podwyższać ryzyko rozwoju raka jamy ustnej u osób nadużywających tych substancji [20].

WPŁYW STYLU ŻYCIA I INNYCH CZYNNIKÓW RYZYKA

Styl życia, w tym niski poziom aktywności fizycznej, narażenie na permanentny stres i negatywne sposoby radzenia sobie z nim oraz inne nawyki zdrowotne, mogą również wpływać na ryzyko rozwoju raka jamy ustnej. Brak aktywności fizycznej i nieprawidłowa dieta może prowadzić do nadwagi i otyłości,



które są związane z wyższym ryzykiem wystąpienia wielu nowotworów. Stres może wpływać na układ odpornościowy i procesy zapalne, co może zwiększać ryzyko rozwoju raka [22, 23].

Oprócz tradycyjnych czynników ryzyka, takich jak palenie tytoniu i spożycie alkoholu, coraz częściej badacze wskazują na istotną rolę wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV), wirusa Epsteina-Barr (EBV) oraz wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) w patogenezie nowotworów złośliwych jamy ustnej. Wirus HPV jest uznawany za jeden z najważniejszych czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej, zwłaszcza w obrębie gardła środkowego. HPV to rodzina wirusów DNA, które odgrywają kluczową rolę w etiologii wielu nowotworów, w tym raka szyjki macicy, odbytu, gardła, a także jamy ustnej. Spośród ponad 200 typów wirusów HPV, typy HPV-16 i HPV-18 są najczęściej związane z nowotworami jamy ustnej. HPV infekuje komórki nabłonka jamy ustnej poprzez mikrouszkodzenia błony śluzowej. Po wnikięciu do komórki, wirusowy DNA integruje się z genomem gospodarza, co może prowadzić do niekontrolowanego podziału komórkowego i nowotworzenia. Mechanizm onkogenezy HPV obejmuje integrację wirusowego DNA z genomem komórki gospodarza, co prowadzi do zakłócenia funkcji białek regulatorowych, takich jak p53 i Rb. HPV koduje onkoproteiny E6 i E7, które bezpośrednio wpływają na cykl komórkowy. Onkoproteina E6 wiąże się z białkiem p53, promując jego degradację i uniesmiertelnianie komórek zakażonych. Z kolei onkoproteina E7 wiąże się z białkiem Rb, co prowadzi do deregulacji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Badania epidemiologiczne wskazują, że zakażenie HPV jest odpowiedzialne za znaczący odsetek nowotworów jamy ustnej, szczególnie w populacjach z niskim wskaźnikiem palenia tytoniu. Testy na obecność DNA HPV w próbkach nowotworowych potwierdzają związek między zakażeniem a rozwojem nowotworów jamy ustnej. Wprowadzenie szczepionek przeciw HPV może przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania tych nowotworów [24, 25]. Wirus Epsteina-Barr należący do rodziny wirusów Herpes, jest powszechnie znany jako czynnik wywołujący mononukleozę zakaźną, ale jego rola w onkogenezie również jest



dobrze udokumentowana. Jest również silnie związany z rozwojem różnych typów nowotworów, w tym chłoniaków Burkitta, raków nosogardła oraz niektórych chłoniaków Hodgkina. Istnieją dowody sugerujące, że EBV może również odgrywać rolę w rozwoju raków jamy ustnej, zwłaszcza u osób z osłabionym układem immunologicznym. EBV posiada zdolność do latentnej infekcji limfocytów B, co może prowadzić do ich transformacji nowotworowej. Wirus koduje kilka białek, w tym LMP1 (Latent Membrane Protein 1), które działa jako onkoproteina, aktywując szlaki sygnałowe NF- κ B oraz JAK/STAT, promując proliferację komórek oraz hamowanie ich apoptozy. W badaniach klinicznych wykazano, że obecność EBV w tkankach nowotworowych jest skorelowana z gorszymi wynikami leczenia i wyższą śmiertelnością wśród pacjentów z nowotworami jamy ustnej. Diagnostyka zakażeń EBV w kontekście nowotworów jamy ustnej obejmuje techniki takie jak PCR i immunohistochemia [26].

Wirus zapalenia wątroby typu C jest znany głównie jako czynnik wywołujący przewlekłe zapalenie wątroby, prowadzące do marskości i raka wątrobowokomórkowego. Niemniej jednak, badania wykazują, że HCV może również wpływać na rozwój nowotworów w innych lokalizacjach, również w jamie ustnej. Mechanizmy, poprzez które HCV przyczynia się do onkogenezy poza wątrobą, nie zostały jeszcze w pełni poznane, ale przypuszcza się, że kluczową rolę odgrywają przewlekłe, nawracające stany zapalne. Infekcja HCV prowadzi również do stresu oksydacyjnego, co może promować transformację nowotworową. Wirus może również bezpośrednio wpływać na mechanizmy naprawcze DNA i szlaki sygnałowe komórek gospodarza, co przyczynia się do niekontrolowanej proliferacji komórek. Epidemiologiczne badania wskazują na podwyższone ryzyko nowotworów jamy ustnej u pacjentów zakażonych HCV. Do diagnostyki zakażeń HCV stosowane są testy serologiczne i molekularne, a terapie antywirusowe mogą potencjalnie zmniejszyć ryzyko rozwoju nowotworów u zakażonych pacjentów [27].

Oprócz HPV, EBV i HCV, pod kątem potencjalnej roli w onkogenezie jamy ustnej, badane były również inne wirusy, takie jak wirus opryszczki

pospolitej (HSV) i wirus cytomegalii (CMV), jednak dowody na ich bezpośredni wpływ na rozwój nowotworów w obrębie jamy ustnej są mniej jednoznaczne i w związku z tym wymagają dalszych badań [28].

PODSUMOWANIE

Rak jamy ustnej pozostaje wyzwaniem klinicznym ze względu na swoją agresywność, zróżnicowanie i często późne rozpoznanie. Kluczowym elementem poprawy wyników leczenia jest wczesna diagnostyka oraz zastosowanie nowoczesnych metod terapeutycznych. Edukacja społeczna w zakresie czynników ryzyka, a także rozwój programów przesiewowych, są niezbędne do redukcji zachorowalności i śmiertelności z powodu raka jamy ustnej. Wpływ diety i używek na ryzyko rozwoju raka jamy ustnej jest złożony i wieloczynnikowy. Dieta bogata w składniki ochronne, takie jak przeciwutleniacze i błonnik, może zmniejszać ryzyko zachorowania, podczas gdy używki, takie jak tytoń, alkohol czy betel, zwiększają to ryzyko poprzez działanie kancerogenne i drażniące na błonę śluzową jamy ustnej. Zrozumienie tych mechanizmów może pomóc w opracowaniu skutecznych strategii prewencyjnych i terapeutycznych mających na celu zmniejszenie zachorowalności na raka jamy ustnej i poprawę jakości życia pacjentów. Jak udowodniono, również wirusy odgrywają istotną rolę w patogenezie nowotworów jamy ustnej. HPV, EBV i HCV to patogeny mające związek z nasileniem się procesów nowotworzenia, choć inne wirusy również mogą mieć wpływ na rozwój raka. Mechanizmy molekularne zaangażowane w wirusową onkogenezę obejmują zakłócenia cyklu komórkowego, stany zapalne oraz bezpośrednie interakcje z genomem gospodarza. Wprowadzenie strategii profilaktycznych, takich jak szczepienia i terapie antywirusowe, wraz z wczesnym wykrywaniem, może znacząco zmniejszyć obciążenie zdrowotne związane z wirusowymi nowotworami jamy ustnej. Dalsze badania są niezbędne do pełnego zrozumienia roli wirusów w tej grupie nowotworów.



Regularne wizyty u dentysty i samodzielne badanie jamy ustnej przez pacjenta mogą pomóc we wczesnym wykryciu zmian nowotworowych i szybkiej reakcji powstrzymującej rozwój choroby we wczesnym jej stadium.



PIŚMIENICTWO

1. Neville B. W., Damm D. D., Allen C. M., Chi A. C.: Oral and maxillofacial pathology. Elsevier Health Sciences, 2015.
2. World Health Organization.: Cancer Today. 2020.
3. Warnakulasuriya S.: Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 2009, 45(4-5), 309-316.
4. Steinmetz K. A., Potter J. D.: Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *Journal of the American Dietetic Association*, 1996, 96(10), 1027-1039.
5. Liu R. H.: Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *The Journal of Nutrition*, 2004, 134(12), 3479S-3485S.
6. Slavin J. L.: Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 2013, 5(4), 1417-1435.
7. de Munter J. S., Hu F. B., Spiegelman D., Franz M., van Dam R. M.: Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS medicine*, 2007, 4(8), e261.
8. Smith A. D., Kim Y. I., Refsum H.: Is folic acid good for everyone? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 87(3), 517-533.
9. Sahni S., Hannan M. T., Gagnon D., Blumberg J., Cupples L. A., Kiel D. P., Tucker K. L.: Protective effect of total and supplemental vitamin C intake on the risk of hip fracture—a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporosis International*, 2009, 20(11), 1853-1861.
10. Hashibe M., Brennan P., Chuang S. C., Boccia S., Castellsague X., Chen C., Conway D. I.: Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2009, 18(2), 541-550.
11. Secretan B., Straif K., Baan R., Grosse Y., El Ghissassi F., Bouvard V., Cogliano V.: A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet Oncology*, 2009, 10(11), 1033-1034.
12. Vineis P., Husgafvel-Pursiainen K.: Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis*, 2005, 26(11), 1846-1855.
13. Hecht S. S.: Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2003, 3(10), 733-744.
14. Homann N., Jousimies-Somer H., Jokelainen K., Heine R., Salaspuro M.: High Acetaldehyde Levels in Saliva After Ethanol Consumption: Methodological Aspects and Pathogenetic Implications. 121(3), 830–837.
15. Seitz H. K., Stickel F.: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 2007, 7(8), 599-612.
16. Hashibe M., Brennan P., Chuang S. C., Boccia S., Castellsague X., Chen C., Conway D. I.: Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2009, 18(2), 541-550.
17. Mehrotra R., Yadav S.: Oral squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. *Indian Journal of Cancer*, 2013, 50(1), 23.
18. Gupta P. C., Warnakulasuriya S.: Global epidemiology of areca nut usage. *Addiction Biology*, 2002, 7(1), 77-83.
19. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.: Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut-derived nitrosamines. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2004, 85, 1.



20. Aldington S., Harwood M., Cox B., Weatherall M., Beckert L., Hansell A., Beasley R.: Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2008, 138(3), 374-380.
21. Hashibe M., Straif K., Tashkin D. P., Morgenstern H., Greenland S., Zhang Z. F., Kelsey K. T.: Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol*, 2005, 35(3), 265-275.
22. McTiernan A., Sorensen B.: Physical activity and cancer prevention. In *Seminars in Oncology Nursing*, 2011, Vol. 27, No. 4, pp. 297-302. WB Saunders.
23. Antoni M. H., Lutgendorf S. K., Cole S. W., Dhabhar F. S., Sephton S. E., McDonald P. G., Stefanek M.: The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(3), 240-248.
24. Wierzbicka M., Kowalska B., Przybylski M., Kopec T.: HPV vaccine in head and neck cancer prevention. *Otolaryngologia Polska*, 2014, 68(1), 6-13.
25. Marur S., D'Souza G., Westra W. H., Forastiere A. A.: HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The Lancet Oncology*, 2010, 11(8), 781-789.
26. zur Hausen H., Schulte-Holthausen H., Klein G., Henle W., Henle G., Clifford P., Santesson L.: EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature*, 1970, 228(5276), 1056-1058.
27. Machida K., Cheng K. T., Sung V. M., Shimodaira S., Lindsay K. L., Levine A. M., Lai M. M.: Hepatitis C virus induces a mutator phenotype: enhanced mutations of immunoglobulin and protooncogenes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101(12), 4262-4267.
28. Alibek K., Kakpenova A.: Role of infectious agents in the carcinogenesis of brain and head and neck cancers. *Infectious Agents and Cancer*, 2013, 8(1), 7.



ZASTOSOWANIE TECHNOLOGII ADDYTYWNYCH W STOMATOLOGII I ICH POTENCJAŁ W IDENTYFIKOWANIU BIOMARKERÓW NOWOTWOROWYCH

Applications of Additive Manufacturing Technologies in Dentistry and
Their Potential for Cancer Biomarker Identification

Żaneta Anna Mierzejewska^{1*}, Kamila Łukaszuk², Bartłomiej Rusztyn², Jan Borys², Bożena Antonowicz³

¹*Institut Inżynierii Biomedycznej, Wydział Mechaniczny, Politechnika Białostocka; a.mierzejewska@pb.edu.pl (* autor korespondencyjny)*

²*Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej i Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

³*Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*

WPROWADZENIE

W ostatnich latach wiele dziedzin stomatologii zrewolucjonizowała technologia CAD/CAM. Chociaż jest ona dziś nadal szeroko stosowana w stomatologii, najbardziej nowatorską metodą, którą branża dentystyczna szybko zaadaptowała, stał się druk 3D. Technologie druku trójwymiarowego to zaawansowane systemy produkcyjne oparte na cyfrowych modelach wspomaganych komputerowo, umożliwiające automatyczne tworzenie spersonalizowanych, funkcjonalnych wydruków o złożonym kształcie lub geometrii, których nie udałooby się uzyskać za pomocą technologii ubytkowych [1,2]. Wraz z poprawą precyzji, dokładności i materiałów nadających się do druku 3D, technologie addytywne zaczęto wdrażać do różnych gałęzi przemysłu, również medycyny i stomatologii, nie tylko do tworzenia funkcjonalnych prototypów, ale także do wytwarzania produktu końcowego o unikalnych zastosowaniach, w wydajny i opłacalny sposób. W stomatologii zastosowanie technologii addytywnych



sięga od protetyki, chirurgii jamy ustnej i szczękowo-twarzowej, po ortodoncję, endodoncję i periodontologię [3].

Podstawą technologii druku 3D są dane pozyskiwane z wewnątrzustnych skanerów optycznych oraz obrazy tomografii komputerowej wykorzystujące wiązkę stożkową. Dane te są następnie konwertowane na standardowy język teselacji (STL), a następnie przesyłane do oprogramowania umożliwiającego modelowanie bryłowe i powierzchniowe, gdzie poddawane są dodatkowej modyfikacji, zgodnie z zaleceniami klinicystów. Po wprowadzeniu zmian w modelu, plik przesyłany jest na wybraną drukarkę i rozpoczyna się proces drukowania. Najpopularniejszymi rodzajami technologii druku 3D w stomatologii są stereolitografia (SLA), cyfrowe przetwarzanie światła (DLP) i natryskiwanie materiałów (MJ), choć nie wyczerpują one katalogu możliwości, jakie tworzą technologie addytywne. Zakończenie druku wiąże się z koniecznością przeprowadzenia procedury postprodukcyjnej, mającej na celu sprawdzenie, czy wydruk jest wolny od niedoskonałości i prawidłowo utwardzony, a zakres tych procedur zależy zarówno od wybranego materiału, jak i technologii druku [2,4].

TECHNOLOGIE DRUKU TRÓJWYMIAROWEGO

Istnieje szereg różnorodnych technologii druku 3D. Produkty powstałe z ich wykorzystaniem charakteryzują się specyficznymi cechami, a każda z zastosowanych technologii posiada zarówno pozytywne, jak i negatywne aspekty. Wśród technologii addytywnych, najczęściej wskazywanych jako wykorzystywane w stomatologii i charakteryzujące się ogromnym potencjałem w tej dziedzinie wymienia się: stereolitografię (SLA), cyfrowe przetwarzanie światła (DLP), selektywne spiekanie laserowe (SLS), natryskiwanie fotopolimeru (PolyJet), natryskiwanie spoiwa proszkowego (PBJ) czy coraz bardziej popularyzowany – biodruk.



Stereolitografia (SLA, Stereolithography) to zaawansowana technologia druku 3D, która wykorzystuje proces fotopolimeryzacji do tworzenia trójwymiarowych obiektów. W tej technologii stosuje się ciekłe żywice fotoczułe, które utwardzane są za pomocą lasera UV. W drukarce SLA znajduje się zbiornik z ciekłą żywicą fotoczułą oraz platforma robocza, która zanurza się w żywicy. Skupiony laser UV rysuje każdą warstwę modelu (zgodnie z danymi z pliku STL) na powierzchni żywicy, utwardzając ją. Platforma robocza przesuwa się nieznacznie w dół po utwardzeniu każdej warstwy, umożliwiając pokrycie powierzchni nową warstwą ciekłej żywicy. Laser rysuje kolejną warstwę modelu, łącząc ją z poprzednią warstwą. Proces ten powtarza się, aż do ukończenia całego obiektu [5]. Po zakończeniu drukowania obiekt jest usuwany z platformy roboczej i zanurzany w kąpeli izopropanolu, aby usunąć nadmiar ciekłej żywicy. Struktury podporowe, które powstały podczas drukowania są usuwane, a powierzchnie dodatkowo szlifowane lub wygładzane. Taki wydruk nierzadko wymaga dodatkowego utwardzania pod światłem UV, aby osiągnąć maksymalną wytrzymałość i stabilność. Zaletą SLM jest możliwość uzyskiwania złożonych, skomplikowanych wydruków, o bardzo wysokiej dokładności. Chociaż prędkość druku może się różnić, SLA jest stosunkowo szybka w porównaniu do innych metod druku 3D, a szeroka gama żywic fotoczułych, umożliwia uzyskiwanie różnych właściwości mechanicznych i optycznych. Jednocześnie jednak żywice fotoczułe mogą być droższe, niż inne materiały stosowane w druku 3D [6].

Cyfrowe przetwarzanie światła (DLP, Digital Light Processing) to zaawansowana technologia druku 3D, która podobnie jak stereolitografia, wykorzystuje fotopolimeryzację do utwardzania ciekłej żywicy. Jednak zamiast lasera, DLP wykorzystuje projektory cyfrowe, które pozwalają na pełną polimeryzację warstwy materiału w osi x-y za jednym razem, co czyni tę metodę znacznie szybszą podczas druku na dużą skalę [7]. Mimo niewątpliwych zalet, DLP charakteryzuje problem związany z wokselami. Woksele – trójwymiarowe odpowiedniki pikseli – są podstawowymi jednostkami objętościowymi używanymi do



reprezentowania danych przestrzennych w druku 3D. Wobec tego na krawędziach mogą pojawiać się artefakty brzegowe spowodowane nierównomiernym rozkładem światła. Ponadto rozdzielczość drukarki DLP jest ograniczona liczbą pikseli projektora – mniejsza może prowadzić do mniej szczegółowych wydruków i widoczności pojedynczych wokseli. Niewłaściwe kalibracje projektora lub zniekształcenia optyczne mogą prowadzić do zniekształceń geometrycznych w wydrukowanych obiektach, co objawia się nierównościami i błędami w wymiarach, a źle dobrane czas naświetlania lub intensywność światła mogą prowadzić do problemów z adhezją między warstwami, co wpływa na wytrzymałość i integralność strukturalną obiektu [8].

Selektywne spiekanie laserowe (SLS, Selective Laser Sintering) to zaawansowana metoda druku 3D, która wykorzystuje laser do spiekania (łączenia) sproszkowanego materiału w celu tworzenia trójwymiarowych obiektów o dużej gęstości. Cały proces realizowany jest w ogrzewanej komorze roboczej, z zainstalowanym w niej stołem roboczym, przesuwanym się w osi y. Wykorzystywany w technologii proszek jest równomiernie rozprowadzany na platformie, a następnie laser o wysokiej precyzji skanuje powierzchnię warstwy proszku, powodując jego miejscowe podgrzewanie do temperatury, w której cząsteczki „sklejają się” ze sobą, tworząc trwałe połączenie. Po zakończeniu scalania jednej warstwy, platforma robocza opada o grubość jednej warstwy, za pomocą specjalnego ostrza nanoszona jest kolejna warstwa proszku i proces powtarza się, aż do uzyskania całego modelu [9]. Proces ten jest szeroko stosowany w stomatologii ze względu na możliwość tworzenia wytrzymałych, precyzyjnych i złożonych geometrycznie elementów. W technologii SLS proszek, który nie ulega spiekaniu, wspiera drukowany obiekt, eliminując potrzebę stosowania dodatkowych struktur podporowych. Co więcej technologia SLS jest kompatybilna z szerokim zakresem materiałów – polimerów, metali i kompozytów – co pozwala na dostosowanie właściwości mechanicznych i chemicznych wydruków do specyficznych wymagań aplikacyjnych. Niestety, jak każda technologia, również SLS ma swoje wady, a są to przede wszystkim bardzo wysokie koszty



zarówno samej drukarki, materiałów, jak i eksploatacji (proces wymaga utrzymania wysokiej temperatury w komorze roboczej, co może prowadzić do większego zużycia energii oraz wydłużenia czasu chłodzenia po zakończeniu druku) oraz konieczność przeprowadzenia procesu post-processingu polegającego na oczyszczaniu modelu z luźnych ziaren proszku i wykańczaniu powierzchni [10]. Alternatywą dla druku SLS jest selektywne stapianie laserowe (SLM, Selective Laser Melting). W procesie SLM, który początkowo stosowano wyłącznie do topienia proszków czystych metali, moc lasera prowadzi do całkowitego stopienia metalu, co oznacza, że proszek jest upłynniany, a następnie, w wyniku szybkiego odprowadzania ciepła ulega krzepnięciu SLM umożliwia więc wytwarzanie elementów o zmniejszonej porowatości i wyższej wytrzymałości w stosunku do elementów otrzymywanych technologią selektywnego spiekania laserowego [11].

Technologia PolyJet (Photopolymer Jetting) umożliwia drukowanie jednocześnie wielu materiałów lub kombinacji materiałów, co jest unikalną cechą tej technologii. Głowice drukujące nanoszą ciekły materiał polimerowy na powierzchnię roboczą w sposób zbliżony do druku atramentowego. Gdy ciekły materiał jest nanoszony na powierzchnię roboczą, natychmiastowo utwardza się pod wpływem intensywnego promieniowania UV. To pozwala na szybkie i precyzyjne formowanie warstw modelu. W procesie PolyJet często stosowany jest także materiał podporowy, który jest nanoszony w miejscach, gdzie model wymaga wsparcia podczas drukowania skomplikowanych geometrii. Materiał ten jest usuwany po zakończeniu procesu poprzez płukanie lub mechaniczne usuwanie. Choć zdolność tej technologii do tworzenia komponentów wielomateriałowych i wielobarwnych zapewnia ogromną przewagę nad innymi metodami drukowania, druk PolyJet znalazł zastosowanie wyłącznie w wytwarzaniu modeli dentystycznych, a także koron tymczasowych, ponieważ materiały wykorzystywane w tej technologii nie zapewniają odpowiednich właściwości mechanicznych, tak istotnych w środowisku jamy ustnej [12,13].



Drukowanie spoiwem proszkowym (Binder Jetting) jest metodą, w której cienkie warstwy proszku na bazie skrobii są równomiernie rozprowadzane na powierzchni roboczej drukarki, a następnie pokrywane spoiwem, nanoszonym przez specjalne głowice na określone obszary warstwy proszku. Spoiwo (na bazie wody) jest zazwyczaj rozpylane lub nanoszone w formie ciekłej, co ułatwia łączenie cząsteczek proszku w wybranych miejscach. Następnie scalony spoiwem proszek infiltruje się polimerami silikonowymi i biokompatybilnymi elastomerami. Po zakończeniu druku, model jest często poddawany procesowi utwardzenia lub suszenia, w celu utwardzenia materiału i uzyskania akceptowalnych właściwości [14]. Technologia druku spoiwem proszkowym znajduje się wciąż w fazie rozwoju, ale jej potencjał w branży stomatologicznej jest coraz bardziej dostrzegany i wykorzystywany do produkcji wysokiej jakości protez i innych urządzeń dentystycznych, które spełniają indywidualne potrzeby pacjentów.

Materiały dentystyczne stosowane w druku 3D są specjalnie dobrane do potrzeb stomatologii, zapewniając wysoką jakość, biokompatybilność oraz odpowiednie właściwości mechaniczne, a także estetykę. Najczęściej stosowanymi w druku 3D materiałami stomatologicznymi, głównie ze względu na niski koszt oraz różnorodne właściwości i możliwości aplikacyjne, są polimery. Przykłady polimerów obejmują polieteroeteroketon (PEEK), polikaprolakton (PCL), polimetakrylan metylu (PMMA), kwas polimlekowy (PLA), poli(kwas mlekowoglikolowy) (PLGA) czy żywice ultrafioletowe (UV) [15,16]. W technologii SLS/SLM wykorzystuje się natomiast proszki metali (w zastosowaniach medycznych głównie stopów tytanu i magnezu) czy ceramiki ze względu na ich odpowiednie właściwości mechaniczne, biokompatybilność, dobrą odporność na ścieranie i korozję. Wyzwanie związane z materiałami metalicznymi i ceramiką przeznaczonymi do druku 3D wiąże się z wysokimi temperaturami topnienia i powstawaniem pęknięć podczas procesów chłodzenia. Dodatkowo charakterystyka surowców wpływa na ich porowatość i końcowe właściwości mechaniczne [17]. W przypadku tych materiałów i wytwarzanych z nich detali



z wykorzystaniem technologii addytywnych doniesienia literaturowe na temat osiąganych właściwości mechanicznych są niespójne. Wynika to w dużej mierze z niejednorodności materiałów, zmienności parametrów i ustawień druku oraz różnych warunków obróbki cieplnej [18]. Te kategoria materiałów dentystrycznych są więc doskonałym przykładem obszarów, w których wymagane są dalsze badania laboratoryjne i kliniczne, potwierdzające ich możliwości aplikacyjne.

Mnogość technologii addytywnych oraz materiałów wykorzystywanych w druku 3D zapewniają szeroki zakres zastosowań i aplikacji wyrobów medycznych uzyskiwanych w ten sposób. Niewątpliwie najbardziej popularną aplikacją w ostatnich kilku latach są drukowane modele 3D uzębienia pacjenta, zastępujące tradycyjny gipsowy wycisk. Przykładem może być popularne Invisalign – na podstawie skanu wnętrza jamy ustnej tworzony jest dokładny model zębów pacjenta, który następnie drukowany jest metodą stereolitografii. Ten wydrukowany w 3D model – kopia zębów pacjenta wraz z zalecanymi korektami – jest następnie umieszczany w dentystrycznej maszynie do termoformowania, efektem czego są przezroczyste nakładki, zastępujące metalowe aparaty ortodontyczne. Takie nakładki mogą być stosowane również przez pacjentów, którzy zmagają się z bruksizmem, poważnymi problemami ortognatycznymi czy wykorzystywane chociażby przez sportowców [19]. Inne zastosowania druku 3D w stomatologii obejmują m. in. częściowe i całkowite protezy zębowe, implanty metaliczne, modele do planowania zabiegów chirurgicznych oraz narzędzia do precyzyjnego opracowywania kanałów korzeniowych. Drukowanie 3D pozwala na szybkie i precyzyjne tworzenie niestandardowych rozwiązań, które mogą poprawić skuteczność i komfort leczenia stomatologicznego. Ta innowacyjna technologia otwiera nowe możliwości w dziedzinie stomatologii, pozwalając na indywidualne podejście do każdego pacjenta i lepsze rezultaty terapeutyczne.

DRUK 3D W STOMATOLOGII REGENERACYJNEJ

Powyższe technologie zdążyły już znaleźć uznanie wśród stomatologów, usprawniając procesy wytwarzania elementów protetycznych i ortodontycznych. Jednakże naukowcy nie ustają w wysiłkach, by odtworzyć naturalne procesy odbudowy tkanek, zapewniając najwyższą biogodność, biokompatybilność i biofunkcjonalność odbudowywanych struktur. Nie można więc nie wspomnieć o najbardziej obiecującej technologii, jaką jest biodruk. Trójwymiarowy biodruk laserowy (LAB, Laser Bioprinting) to zaawansowana technologia wykorzystywana głównie w medycynie regeneracyjnej, łącząca w sobie zalety bioprintingu, w której komórki zamknięte w otoczkach z biomateriałów biodegradowalnych, są rozmieszczane z użyciem precyzyjnych laserów do kontrolowanego osadzania materiałów biologicznych na żywą tkankę lub na specjalnie przygotowane podłoża, tworzące warstwowe struktury 3D, umożliwiając wzrost i rozwój tych komórek, ukierunkowując je na tworzenie funkcjonalnych jednostek tkankowych [20]. Biotusz otaczający komórki musi odzwierciedlać środowisko tworzone przez macierz zewnątrzkomórkową (ECM) docelowej tkanki, wspierając w ten sposób proliferację i różnicowanie komórek, zapewniając ich jednorodne rozmieszczenie i zapobieganie sedymentacji. Musi także nadawać się do druku i zachowywać nadany kształt po wydrukowaniu – dlatego tak ważne są właściwości reologiczne materiałów wykorzystywanych do enkapsulacji komórek. Ponadto biotusz powinien ulegać biodegradacji, najlepiej w tempie odpowiadającym wzrostowi tkanki biologicznej oraz być w naturalny sposób zastępowany przez składniki ECM wydzielane przez komórki [21] – to wszystko zapewniają hydrożele.

Hydrożele można podzielić na naturalne, syntetyczne i kompozytowe. Wśród naturalnych, stosowanych w regeneracji zębów, wymienić należy kolagen, żelatynę, fibrynę, kwas hialuronowy (HyA), alginian, agarozę i ważny półnaturalny hydrożel żelatynowo-metakryloilowy (GelMA). Do tej naturalnej grupy zalicza się również naturalne macierze pozbawione komórek (dECM). Syntetyczne hydrożele to z kolei polikaprolakton (PCL), poli(glikol etylenowy) (PEG),



dimetakrylan poli(glikolu etylenowego (PEGDA), poli(kwas mlekowy) (PLA) i kwas poli(laktydo-ko-glikolidowy) (PLGA), modyfikowane dodatkowo ceramiką, hydroksyapatytem, β -fosforanem trójwapniowym, nanorurkami węglowymi lub cząstkami metalicznymi [22].

Naturalne hydrożele zawierają motywy arginina-glicyna-kwas asparaginowy (RGD), które sprzyjają przyłączaniu komórek oraz motywy metaloproteiny macierzy, które sprzyjają biodegradacji polimeru. Choć wykazują one właściwości wspomagające komórki, ich właściwości mechaniczne są niewystarczające. Z kolei w syntetycznych hydrożelach brakuje motywów RGD, jednak ich właściwości mechaniczne można precyzyjnie zaprojektować. Formuła biotuszu, który mógłby skutecznie zostać wprowadzony do zastosowań klinicznych, powinna więc równoważyć właściwości wspierające komórki, drukowalność i właściwości mechaniczne, tworzące prawidłowe warunki wzrostu i mikrośrodowisko docelowej tkanki. W tym celu naukowcy łączą różne materiały, zarówno pod względem składu i stężenia, próbując odtworzyć warunki zbliżone do tych występujących w naturalnych tkankach [23].

Obecnie podejmowane są wysiłki mające na celu opracowanie biotuszy wspierających proliferację i różnicowanie komórek umożliwiających regenerację tkanki wyrostka zębodołowego. O złożoności tego problemu może świadczyć fakt, iż do tej pory zidentyfikowano aż osiem linii mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących z zębów: komórek macierzystych miazgi zębowej (DPSC), komórek macierzystych ludzkich złuszczonego zębów mlecznych (SHED), komórek macierzystych więzadła przyzębia (PDLSC), komórek progenitorowych mieszków zębowych (DFPC), pęcherzykowych komórek zrębowych szpiku kostnego (ABMSC), komórek macierzystych brodawki wierzchołkowej (SCAP), komórek progenitorowych zarodków zęba (TGPC) i mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących z dziąseł (GMSC). W literaturze opisane zostały próby odtworzenia tej tkanki wyrostka zębodołowego z wykorzystaniem komórek macierzystych wyizolowanych z tkanki tłuszczowej, łożyska, szpiku kostnego, płynu owodniowego, pępowiny i moczu. Aby



zapewnić dodatkowe ukierunkowanie na komórki i poprawić regenerację tkanek, podejmowane są próby integrowania biotuszy z cząsteczkami sygnalizacyjnymi, np. czynnikami wzrostu [24,25]. Niewątpliwie biodruk 3D w ostatnich latach stanowi źródło zainteresowania wielu badaczy, naukowców i klinicystów, a ich wzmożone wysiłki doprowadziły do tego, że pierwsze milowe kroki w zakresie drukowanych rusztowań, na których wysiano komórki oraz konstruktów zawierających komórki w kapsułkach wykonanych metodą biodruku 3D do celów regeneracji stomatologicznej zostały już osiągnięte. Dzięki obrazom z tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego biodruk 3D może w przyszłości umożliwić wytwarzanie spersonalizowanych „konstrukcji” regeneracji tkanki o złożonej architekturze – wyrostka zębodołowego [26].

BIOMARKERY W DRUKU 3D

Nowotwory jamy ustnej to grupa nowotworów złośliwych, które rozwijają się w strukturach jamy ustnej, takich jak wargi, język, podniebienie, dziąsła i ślinianki. W 90-ciu procentach są to zazwyczaj raki płaskonabłonkowe, które rozwijają się bez specyficznych objawów. Diagnostyka nowotworów za pomocą biomarkerów to rozwijająca się dziedzina medycyny, która wykorzystuje specyficzne wskaźniki biologiczne (biomarkery) do wykrywania, monitorowania i prognozowania przebiegu nowotworów. Biomarker to białko, substancja chemiczna, jej metabolit lub produkt interakcji między substancją chemiczną a jakąś docelową cząsteczką lub komórką, mierzona w organizmie człowieka. Biomarkery mogą być wykrywane w różnych materiałach biologicznych, takich jak krew, ślina, mocz. Ich analiza pozwala na wczesne wykrycie nowotworów, ocenę skuteczności leczenia oraz prognozowanie przebiegu choroby [27]. Wykrywanie biomarkerów nowotworowych tradycyjnie opiera się na technikach laboratoryjnych, takich jak test immunoenzymatyczny (ELISA), reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) i sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Choć metody te znacząco przyczyniły się do zrozumienia biologii nowotworów,



często wymagają wyrafinowanego sprzętu, specjalistycznej infrastruktury, są również kosztowne, stąd ich wykorzystanie w diagnostyce jest nadal mocno ograniczone.

Technologia druku 3D jawi się jako przełom w diagnostyce z wykorzystaniem biomarkerów. Te w kontekście druku 3D odnoszą się do zaawansowanych technik wykorzystywanych w biotechnologii i medycynie, które łączą drukowanie 3D z zastosowaniem biomateriałów oraz tworzeniem struktur mających zastosowanie w diagnostyce, terapii i badaniach laboratoryjnych. Zaawansowane biomateriały mogą być używane do druku 3D siatek lub podłoży, które mogą służyć jako sztuczne środowisko do hodowli komórkowych. Takie modele mogą być wykorzystywane do testowania leków, badań nad nowymi terapiami oraz do badań nad biologią komórek [28]. Ponadto technologia druku 3D umożliwia wytwarzanie niestandardowych układów czujników, usprawniając wykrywanie wielu biomarkerów specyficznych dla różnych typów nowotworów. Wydrukowane macierze ze względu na możliwość uzyskania złożonej powierzchni zapewniają lepszą czułość, umożliwiając wykrywanie niskich poziomów biomarkerów, nawet w próbkach, które w tradycyjnej metodzie były uważane za niewystarczające [29]. Co więcej, ze względu na mnogość materiałów i technologii mogą być dostosowywane do potrzeb diagnostycznych, a proces wytwarzania macierzy może być nie tylko sprawniejszy, ale przede wszystkim tańszy [30]. Dlatego też integracja druku 3D w diagnostyce nowotworów niesie ze sobą znaczącą obietnicę dla przyszłości spersonalizowanej opieki onkologicznej.

PODSUMOWANIE

Obecne technologie druku 3D wykorzystywane szeroko w stomatologii obejmują stereolitografię, cyfrowe przetwarzanie światła, modelowanie osadzania topionego, selektywne spiekanie/topienie laserowe, natryskiwanie fotopolimerów, drukowanie spoiwem proszkowym. Główne kategorie materiałów do druku 3D to polimery, metale i ceramika. Wybór materiałów i ich zastosowania w stomatologii znacznie się rozwinęły na przestrzeni lat wraz ze stale rozwijającymi się technologiami druku 3D. Chociaż istnieją pewne ograniczenia w dokładności i jakości detali technologia druku 3D jest obecnie w stanie zaoferować szeroką gamę potencjalnych zastosowań w różnych dziedzinach stomatologii, w tym w protetyce, implantologii, chirurgii jamy ustnej i szczękowo-twarzowej, ortodoncji, endodoncji i periodontologii.

Okazuje się jednak, że potencjał technologii addytywnych nie został jeszcze wyczerpany, a nowe rozwiązania obejmują druk wykorzystujący już nie tylko sztucznie wytworzony przez człowieka materiał, ale nawet naturalny biologiczny budulec w postaci żywych komórek, tworząc perspektywę dynamicznego rozwoju medycyny regeneracyjnej oraz diagnostycznej. Prace nad drukowaniem bardziej złożonych struktur są już w toku. Choć pełne funkcjonalne organy nie są jeszcze dostępne, postępy w tej dziedzinie są obiecujące. O czym należy jednak pamiętać to o stronie prawnej i etycznej tych rozwiązań. Wprowadzenie norm i standardów dotyczących produkcji i stosowania drukowanych tkanek jest niezbędne dla zapewnienia ich bezpieczeństwa i skuteczności. Standaryzacja tych procesów umożliwi ich szersze zastosowanie kliniczne, zwiększając zaufanie pacjentów i lekarzy do nowych technologii. Regulacje te muszą być dynamiczne i dostosowywać się do szybkiego rozwoju technologii, aby nadążać za postępami w dziedzinie bioprintingu i medycyny regeneracyjnej.



PIŚMIENNICTWO

1. Gibson I., Rosen D., Stucker B., Khorasani M., Gibson I., Rosen D., Khorasani M. Design for additive manufacturing. *Additive manufacturing technologies*, 2021, 555-607.
2. Gibson I., Rosen D., Stucker B., Khorasani M., Gibson I., Rosen D., Khorasani M. Development of additive manufacturing technology. *Additive manufacturing technologies*, 2021, 23-51.
3. Huang S., Wei H., Li D.: Additive manufacturing technologies in the oral implant clinic: A review of current applications and progress. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, 11, 1100155.
4. Dai J., Li P., Spintzyk S., Liu C., Xu S.: Influence of additive manufacturing method and build angle on the accuracy of 3D-printed palatal plates. *Journal of Dentistry*, 2023, 132, 104449.
5. Safonov A., Maltsev E., Chugunov S., Tikhonov A., Konev S., Evlashin S., Akhatov I.: Design and fabrication of complex-shaped ceramic bone implants via 3d printing based on laser stereolithography. *Applied Sciences*, 2020, 10, 20, 7138.
6. Eliasova H., Dostalova T., Jelinek M., Remsa J., Bradna P., Prochazka A., Kloubcova M.: Surface morphology of three-dimensionally printed replicas of upper dental arches. *Applied Sciences*, 2020, 10, 16, 5708.
7. Li P., Fernandez P. K., Spintzyk S., Schmidt F., Yassine J., Beuer F., Unkovskiy A.: Effects of layer thickness and build angle on the microbial adhesion of denture base polymers manufactured by digital light processing. *Journal of Prosthodontic Research*, 2023, 67, 4, 562-567.
8. Ye J., Wang S., Wang Z., Liu Y., Sun Y., Ye H., Zhou Y.: Comparison of the dimensional and morphological accuracy of three-dimensional digital dental casts digitized using different methods. *Odontology*, 2023, 111, 1, 165-171.
9. Mierzejewska Ż. A.: Technologia SLS–charakterystyka i zastosowanie selektywnego spiekania laserowego w inżynierii biomedycznej. *Journal of Technology and Exploitation in Mechanical Engineering*, 2015, 1, 1-2.
10. Javaid M., Haleem A.: Current status and applications of additive manufacturing in dentistry: A literature-based review. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 2019, 9, 3, 179-185.
11. Mierzejewska Ż. A.: Effect of laser energy density, internal porosity and heat treatment on mechanical behavior of biomedical Ti6Al4V alloy obtained with DMLS technology. *Materials*, 2019, 12, 14, 2331.
12. Saadat Sarmadi B., Schmidt F., Beuer F., Metin D. S., Simeon P., Nicic R., Unkovskiy A.: The Effect of Build Angle and Artificial Aging on the Accuracy of SLA-and DLP-Printed Occlusal Devices. *Polymers*, 2024, 16, 12, 1714.
13. Methani M. M., Cesar P. F., de Paula Miranda R. B., Morimoto S., Özcan M., Revilla-León M.: Additive manufacturing in dentistry: current technologies, clinical applications, and limitations. *Current Oral Health Reports*, 2020, 7, 327-334.
14. Mostafaei A., Stevens E. L., Ference J. J., Schmidt D. E., Chmielus M.: Binder jetting of a complex-shaped metal partial denture framework. *Additive Manufacturing*, 2018, 21, 63-68.
15. Tian Y., Chen C., Xu X., Wang J., Hou X., Li K., Jiang H. B.: A review of 3D printing in dentistry: Technologies, affecting factors, and applications. *Scanning*, 2021, 1, 9950131.
16. Espinar C., Della Bona A., Pérez M. M., Pulgar R.: Color and optical properties of 3D printing restorative polymer-based materials: A scoping review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 2022, 34, 6, 853-864.
17. Mierzejewska Ż. A.: Effect of laser energy density, internal porosity and heat treatment on mechanical behavior of biomedical Ti6Al4V alloy obtained with DMLS technology. *Materials*, 2019, 12, 14, 2331.
18. Buhairi M. A., Foudzi F. M., Jamhari F. I., Sulong A. B., Radzuan N. A. M., Muhamad N., Al-Furjan M. S. H.: Review on volumetric energy density: influence on morphology and mechanical properties of Ti6Al4V manufactured via laser powder bed fusion. *Progress in Additive Manufacturing*, 2023, 8, 2, 265-283.



19. Tartaglia G. M., Mapelli A., Maspero C., Santaniello T., Serafin M., Farronato M., Caprioglio A.: Direct 3D printing of clear orthodontic aligners: current state and future possibilities. *Materials*, 2021, 14, 7, 1799.
20. Xie Z., Gao M., Lobo A. O., Webster T. J.: 3D bioprinting in tissue engineering for medical applications: the classic and the hybrid. *Polymers*, 2020, 12, 8, 1717.
21. Habib M. A., Khoda B.: Rheological analysis of bio-ink for 3D bio-printing processes. *Journal of manufacturing processes*, 2022, 76, 708-718.
22. Lee S. C., Gillispie G., Prim P., Lee S. J.: Physical and chemical factors influencing the printability of hydrogel-based extrusion bioinks. *Chemical reviews*, 2020, 120, 19, 10834-10886.
23. Saini G., Segaran N., Mayer J. L., Saini A., Albadawi H., Oklu R.: Applications of 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine. *Journal of clinical medicine*, 2021, 10, 21, 4966.
24. Ostrovidov S., Ramalingam M., Bae H., Orive G., Fujie T., Shi X., Kaji H.: Bioprinting and biomaterials for dental alveolar tissue regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, 11, 991821.
25. Shopova D., Mihaylova A., Yaneva A., Bakova D., Dimova-Gabrovska M.: Biofabrication Approaches for Peri-Implantitis Tissue Regeneration: A Focus on Bioprinting Methods. *Prosthesis*, 2024, 6, 2, 372-392.
26. Hermans F., Hasevoets S., Vankelecom H., Bronckaers A., Lambrichts I.: From Pluripotent Stem Cells to Organoids and Bioprinting: Recent Advances in Dental Epithelium and Ameloblast Models to Study Tooth Biology and Regeneration. *Stem Cell Reviews and Reports*, 2024, 1-16.
27. Mani V., Beduk T., Khushaim W., Ceylan A. E., Timur S., Wolfbeis O. S., Salama K. N.: Electrochemical sensors targeting salivary biomarkers: A comprehensive review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2021, 135, 116164.
28. Bickham A. V., Pang C., George B. Q., Topham D. J., Nielsen J. B., Nordin G. P., Woolley A. T.: 3D printed microfluidic devices for solid-phase extraction and on-chip fluorescent labeling of preterm birth risk biomarkers. *Analytical chemistry*, 2020, 92, 18, 12322-12329.
29. Palmara G., Frascella F., Roppolo I., Chiappone A., Chiadò A.: Functional 3D printing: Approaches and bioapplications. *Biosensors and Bioelectronics*, 2021, 175, 112849.
30. de Moraes N. C., da Silva E. N. T., Petroni J. M., Ferreira V. S., Lucca, B. G.: Design of novel, simple, and inexpensive 3D printing-based miniaturized electrochemical platform containing embedded disposable detector for analytical applications. *Electrophoresis*, 2020, 41, (5-6), 278-286.

POWIKŁANIA NACZYNIOWE PO WYPEŁNIACZACH TKANKOWYCH

Vascular complications after tissue fillers

Natalia Chylińska^{1*}, Andrzej Przyłipiak²

¹Samodzielna Pracownia Kosmetologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; natalia.chylinska@umb.edu.pl (* autor korespondencyjny)

²Zakład Medycyny Estetycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

WPROWADZENIE

W czasach współczesnych wygląd zewnętrzny pełni niezwykle ważną funkcję społeczną i psychologiczną [1]. Stanowi nie tylko odzwierciedlenie osobowości i tożsamości jednostki, ale także w znaczący sposób wpływa na zdrowie psychiczne, poczucie własnej wartości oraz poziom pewności siebie [1]. W wielu sytuacjach okazuje się być kluczowym czynnikiem decydującym o osiągnięciu sukcesu zarówno w sferze zawodowej, jak i osobistej, istotnie kształtując ogólną jakość życia [1]. W ostatnich dekadach obserwuje się wyraźny wzrost zainteresowania procedurami z zakresu medycyny estetycznej i chirurgii plastycznej [2]. Zjawisko to w dużej mierze wynika z oddziaływania mediów społecznościowych, które promują nierealistyczne i często wyidealizowane standardy piękna [2]. Szczególną popularność w ostatnim czasie zyskały zabiegi minimalnie inwazyjne, wśród których powszechnie stosuje się różne rodzaje wypełniaczy tkanek miękkich, takie jak hydroksyapatyt wapnia (CaHA), kwas polimlekowy (PLLA), polikaprolakton (PCL) i kwas hialuronowy (HA) naturalnie występujący w macierzy pozakomórkowej skóry (ECM) [3]. Spośród nich najszersze zastosowanie kliniczne znajduje HA, co wynika z jego biodegradowalności, biokompatybilności i wysokiego profilu bezpieczeństwa [3,4]. Jego główne wskazania obejmują modelowanie konturów twarzy, korektę związaną z wiekiem ubytków objętości oraz rewitalizację skóry [4]. Należy jednak

podkreślić, iż wraz z rosnącą dostępnością tych procedur wzrasta także ryzyko powikłań, wynikające z kilku kluczowych czynników [5]. Po pierwsze, złożona anatomia okolic twarzy, ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu naczyń krwionośnych, wymaga od wykonującego zabieg specjalistycznej wiedzy i precyzji [5]. Po drugie, różnice w technikach iniekcji oraz jakości stosowanych preparatów znacząco wpływają na bezpieczeństwo procedury [3,6]. Dodatkowo, obserwowane w ostatnich latach zjawisko wykonywania zabiegów przez osoby bez odpowiedniego przygotowania medycznego dramatycznie zwiększa prawdopodobieństwo niepożądanych efektów [7,8]. Szczególnie niebezpieczne są powikłania o charakterze naczyniowym, które mogą prowadzić do trwałej utraty wzroku, martwicy tkanek, a nawet udaru niedokrwiennego mózgu [4]. Ich wystąpienie często wynika z niewłaściwej techniki podania preparatu czy też błędnej oceny anatomii obszaru zabiegowego [9]. Kluczowe znaczenie ma zatem dogłębna znajomość anatomii naczyń, ścisłe przestrzeganie protokołów bezpieczeństwa oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia w przypadku wystąpienia powikłań [4,6,10]. Tylko kompleksowe podejście może zapewnić bezpieczeństwo zabiegów z użyciem wypełniaczy tkankowych [4,7,10].

1. STRUKTURY ANATOMICZNE TWARZY I OBSZARY WYSOKIEGO RYZYKA

1.1. *Warstwowa budowa twarzy*

Znajomość anatomii i fizjologii przez operatora zabiegu, odpowiednie przygotowanie teoretyczne i praktyczne oraz prawidłowe stosowanie procedur medycznych znacząco ograniczają ryzyko powikłań związanych z wykonywaniem zabiegów z zakresu medycyny estetycznej [6,11]. Niemniej jednak całkowita eliminacja powikłań i działań niepożądanych nie jest możliwa – ryzyko istnieje zawsze [9,10]. U wielu pacjentów obserwuje się ponadto odchylenia w przebiegu poszczególnych naczyń w obrębie twarzy, które stanowią

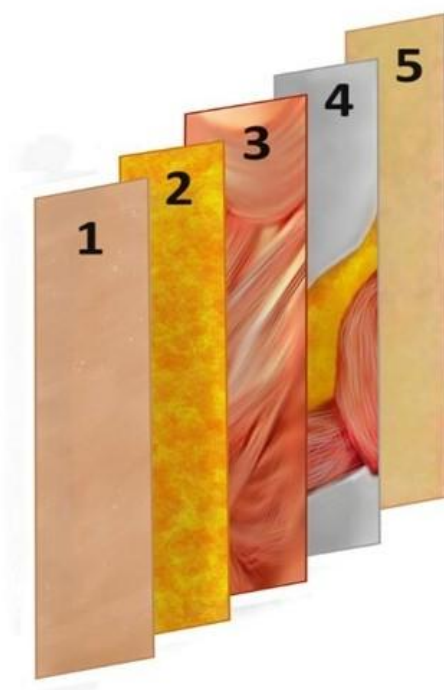
dodatkowy czynnik ryzyka powikłań pozabiegowych [12,13]. Dlatego też zabiegi nie powinny być traktowane rutynowo, lecz wymagają indywidualnego podejścia do każdego pacjenta, z uwzględnieniem możliwości występowania anomalii anatomicznych [6,11].

Analiza warstwowej budowy twarzy stanowi podstawę do właściwego zrozumienia mechanizmów potencjalnych powikłań. Twarz stanowi złożoną, wielowarstwową strukturę anatomiczną (Rycina 1) [6]. Poszczególne warstwy różnią się pod względem grubości i struktury, jednak wspólnie tworzą konstrukcję zapewniającą twarzy stabilność i prawidłowe podparcie [11,14]. Najgłębiej położoną warstwą jest tkanka kostna pełniąca funkcje rusztowania twarzy [11,14]. Tworzy ją przednia część czaszki, zwana twarzoczaszką, która składa się z 14 kości, w tym parzystych: kości nosowe, łzowe, jarzmowe, szczękowe, podniebienne, małżowiny nosowe dolne oraz nieparzystych: lemiesz i żuchwa [14,15]. Powikłania obejmujące struktury kostne po zabiegach medycyny estetycznej występują rzadko [10]. Jednak w określonych sytuacjach, szczególnie po zabiegach z użyciem wypełniaczy tkankowych, mogą pojawić się zakażenia lub stany zapalne obejmujące głębsze tkanki twarzy [10]. Ich rozwój najczęściej wiąże się z mechanicznym uszkodzeniem tkanek podczas procedury lub szerzeniem się infekcji w głąb [10]. W tej warstwie ryzyko niezamierzonej penetracji naczyń krwionośnych jest mniejsze, ponieważ częściej przebiegają one w środkowej, mięśniowej części twarzy [16]. Wyjątek stanowią okolice otworów kostnych, takich jak otwór podoczodołowy czy nadoczodołowy, gdzie naczynia wychodzą na powierzchnię i ryzyko powikłań naczyniowych znacząco wzrasta [16]. Po warstwie kostnej znajduje się warstwa podporowa tworzona przez głęboką tkankę tłuszczową oraz więzadła podporowe: jarzmowe, żwaczowe i orbitalne [11,17]. Struktury te są ze sobą ściśle powiązane, tworząc system podparcia dla tkanek miękkich twarzy [11,18]. Głęboką tkankę tłuszczową budują adipocyty o większym rozmiarze niż w powierzchniowej tkance tłuszczowej [17–19]. Więzadła podporowe, łączące okostną ze skórą, zbudowane są głównie z kolagenu, wody, glikozaminoglikanów (GAG) i proteoglikanów [11,17,20].



W procesie starzenia warstwa ta ulega znacznym zmianom, w tym deflacji głębokiej tkanki tłuszczowej, resorpcji kości oraz degeneracji włókien kolagenowych w więzadłach [19]. Kolejną warstwę budowy twarzy stanowi tkanka mięśniowa, którą tworzą przede wszystkim mięśnie żucia oraz mięśnie mimiczne [14]. Mięśnie żucia, takie jak żwacz czy mięsień skroniowy, odpowiadają za ruchy żuchwy niezbędne do rozdrabniania pokarmu [14]. Nad nimi, w bardziej powierzchniowych warstwach, znajdują się mięśnie mimiczne, wśród których można wymienić mięsień okrężny oka czy mięsień marszczący brwi, odpowiedzialne głównie za wyrażanie emocji poprzez zmianę wyrazu twarzy [14]. Unikatową cechą mięśni mimicznych jest ich szczególny sposób przyczepu, część proksymalna łączy się z kośćmi czaszki, natomiast część dystalna przyczepia się bezpośrednio do skóry, co umożliwia precyzyjne ruchy mimiczne [14]. W procesie starzenia obserwuje się zmniejszenie tonusu i grubości mięśni mimicznych, co prowadzi do zwiotczenia tkanek i utraty ich funkcji wspierającej strukturę twarzy [21]. Charakterystycznym zjawiskiem jest także przewlekłe napięcie określonych grup mięśniowych, szczególnie tych najczęściej używanych w ekspresji emocjonalnej [14,21]. Ich nadmierna aktywność wynikająca z powtarzalnych skurczów, prowadzi do powstawania zmarszczek dynamicznych, które z czasem mogą utrzymywać się w strukturze skóry [14,21]. Warstwa mięśniowa ma także istotne znaczenie kliniczne w kontekście zabiegów z użyciem wypełniaczy tkankowych [11,17]. To właśnie w tej płaszczyźnie, obejmującej mięśnie mimiczne i układ mięśniowo-powięziowy (SMAS), przebiega wiele głównych naczyń twarzy, takich jak gałęzie tętnicy twarzowej, skroniowej powierzchniowej czy nadoczodołowej [11,17]. Ich bliskie powiązanie z mięśniami powoduje, że niewłaściwa technika iniekcji w tej warstwie wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych powikłań naczyniowych [11,17]. Nad warstwą mięśniową znajduje się powierzchowna tkanka tłuszczowa, która stanowi około 56 % całkowitej objętości tłuszczu twarzy [22]. Zbudowana jest z małych zrazików tłuszczowych oddzielonych licznymi przegrodami łącznotkankowymi biegnącymi od SMAS do skóry właściwej [22]. Tworzy powierzchowne przedziały tłuszczowe zlokalizowane między innymi w policzkach, fałdzie nosowo-wargowym, okolicy

żuchwy, brody i glabelli [22]. W kontekście zabiegów z użyciem wypełniaczy, powierzchowna tkanka tłuszczowa jest uważana za względnie bezpieczną płaszczyznę iniekcji [16]. Spowodowane jest to głębszym przebiegiem większości głównych naczyń, które lokalizują się w warstwie mięśniowej i SMAS [16]. Podanie materiału w płaszczyznę podskórną zmniejsza ryzyko niezamierzonej penetracji naczyń krwionośnych, takich jak tętnice twarzowe czy tętnice skroniowe powierzchowne [16]. Skóra stanowi najbardziej zewnętrzną warstwę twarzy, zbudowaną z naskórka i leżącej pod nim skóry właściwej [14]. W zależności od obszaru twarzy, grubość skóry znacząco się różni [14]. Pomimo, że skóra stanowi istotną barierę ochronną organizmu, to jednak jest stale narażona na szkodliwe działanie czynników zewnętrznych, takich jak promieniowanie ultrafioletowe (UV) czy zanieczyszczenia środowiska [19,21]. Czynniki te znacząco przyspieszają procesy starzenia się skóry, prowadząc do utraty jędrności i przedwczesnego powstawania zmarszczek [19,21].



Rycina 1. Warstwowa struktura twarzy: 1 - Skóra; 2 - Powierzchnowa tkanka tłuszczowa; 3 - Tkanka mięśniowa i układ mięśniowo-powięziowy (SMAS); 4 - Głęboka tkanka tłuszczowa i więzadła podporowe; 5 - Okostna i tkanka kostna.

1.2. Unaczynienie twarzy

Twarz charakteryzuje się wyjątkowo bogatym unaczynieniem, co ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa zabiegów z zakresu medycyny estetycznej [9]. Sieć naczyniowa tego obszaru tworzy gęsty splot tętnic i żył z licznymi połączeniami tętniczo-żylnymi, zwanymi anastomozami, położony w bezpośrednim sąsiedztwie nerwów twarzowych [9,13]. Głównym źródłem ukrwienia twarzy jest tętnica szyjna zewnętrzna, która odchodzi od tętnicy szyjnej wspólnej na poziomie górnego brzegu chrząstki tarczowatej (C4) [13,14]. To naczynie zaopatruje powierzchowne struktury twarzy, szyję oraz skórę głowy, dzieląc się na liczne odgałęzienia [13]. Jednym z nich jest tętnica twarzowa, biegnąca od szyi przez okolice żuchwy, aż do przyśrodkowego kąta oka [13]. W trójkącie podżuchwowym oddaje ona trzy ważne gałęzie: podniebienną wstępującą, migdałkową i podbródkową [12]. W dalszym przebiegu tętnica twarzowa dzieli się na tętnicę wargową górną i dolną oraz tętnicę kątową, która zaopatruje worek łzowy i stanowi newralgiczny punkt podczas zabiegów wypełniania [12]. Końcowym odgałęzieniem tętnicy szyjnej zewnętrznej jest tętnica szczękowa, która przebiega między szyjką żuchwy, a więzadłem klinowo-żuchwowym, zaopatrując głębokie struktury twarzoczaszki, w tym żuchwę i okolice skroni [13]. Tętnica szyjna wewnętrzna odchodzi od tętnicy wspólnej na poziomie C4 [23]. W odcinku szyjnym nie ma żadnych bocznych gałęzi [23]. Jej głównym zadaniem jest zaopatrywanie mózgu, a w czaszce odchodzi od niej tętnica oczna [23,24]. Tętnica oczna, jako pierwsza gałąź wewnątrzczaszkowa tętnicy szyjnej wewnętrznej, ma szczególne znaczenie. Przebiega od zatoki jamistej do kanału wzrokowego, dzieląc się na gałęzie wzrokowe w tym: tętnicę środkową siatkówki i tętnice rzęskowe tylne oraz gałęzie oczodołowe, takie jak tętnica łzowa i nadoczodołowa [24]. Niedrożność gałęzi tętnicy ocznej wiąże się z ryzykiem ciężkich powikłań. Zator tętnicy środkowej siatkówki skutkuje nagłą i nieodwracalną utratą wzroku, a niedrożność tętnicy rzęskowej tylnej powoduje niedokrwienie przedniego odcinka błony naczyniowej [24,25]. Złożona sieć naczyń oraz obecność licznych połączeń tętniczo-żylnych sprawiają, że nawet



niewielki błąd podczas iniekcji może skutkować poważnymi powikłaniami, w tym niedokrwieniem, martwicą czy utratą wzroku [26]. Dlatego szczegółowa znajomość topografii naczyń twarzy jest kluczowa dla bezpieczeństwa zabiegów [13,26].

1.3. *Strefy wysokiego ryzyka*

Jednym z istotnych czynników zwiększających ryzyko powikłań jest miejsce podania wypełniacza tkankowego [26]. W obrębie twarzy można wyróżnić strefy szczególnie niebezpieczne, charakteryzujące się różnym stopniem ryzyka [6]. Zazwyczaj są to obszary, w których iniekcje z użyciem wypełniaczy wykonuje się najczęściej [26]. Do stref wysokiego ryzyka na twarzy należą: czoło i gładziczna, skronie, bruzda nosowo-wargowa, nos, wargi, podbródek i linia żuchwy [6,7]. Szacuje się, że około 50% przypadków martwicy tkanek powstaje w wyniku wstrzyknięcia wypełniaczy w obrębie gładziny czoła, co jest związane ze słabo rozwiniętym krążeniem obocznym w tym obszarze [5,27]. Unaczynienie tej okolicy pochodzi od drobnych gałęzi tętnicy nadbłoczkowej i tętnicy nadoczodołowej [5,28]. Ze względu na możliwość przepływu wstecznego materiał wypełniający może przedostać się do tętnicy ocznej [29]. Niezamierzone wstrzyknięcie wypełniacza do tętnicy środkowej siatkówki, prowadzi do nagłej, nieodwracalnej utraty wzroku, natomiast niedrożność tętnicy rzęskowej tylnej może powodować niedokrwienie przedniego odcinka błony naczyniowej [28,29]. Z kolei przedostanie się materiału do tętnicy szyjnej wewnętrznej i dalej do krążenia wewnątrzczaszkowego, grozi udarem niedokrwinnym mózgu [16]. Kolejnymi newralgicznymi obszarami są bruzda nosowo-wargowa oraz grzbiet nosa, głównie ze względu na przebieg tętnicy kątowej i tętnicy grzbietowej nosa [5,27]. Regiony te charakteryzują się słabo rozwiniętym krążeniem obocznym, co ogranicza możliwość dostarczenia tlenu do tkanek w przypadku zatoru [5,27]. Należy podkreślić, że nie istnieją w pełni bezpieczne miejsca do iniekcji w obrębie twarzy – każdy obszar wiąże się z mniejszym lub większym ryzykiem powikłań [30]. Co istotne, zmienności anatomiczne w przebiegu naczyń

krwionośnych dodatkowo zwiększają to ryzyko, dlatego każdy zabieg z użyciem wypełniaczy tkankowych wymaga indywidualnej oceny i szczególnej ostrożności [9].

2. CZYNNIKI RYZYKA I PREWENCJA

Skuteczne zmniejszenie ryzyka przypadkowego podania wypełniacza do światła naczynia wymaga przestrzegania kilku kluczowych zasad. Istotnymi czynnikami ryzyka są stosowanie ostrych igieł, które łatwiej penetrują ścianę naczynia oraz podawanie zbyt dużych objętości wypełniacza [9,31]. Dawki przekraczające 0,1 ml w jednym miejscu znacząco zwiększają ryzyko mechanicznej niedrożności tętnic [9,32,33]. Równie ważne jest odpowiednie dostosowanie głębokości iniekcji do specyfiki anatomicznej danego obszaru zabiegowego [32]. Dodatkowo obecność wcześniejszych blizn tkankowych może stabilizować przebieg naczyń, ułatwiając ich przypadkowe nakłucie nawet przy użyciu bezpieczniejszych tępych kaniul [9,32].

W praktyce klinicznej szczególnie istotne okazuje się wykorzystanie specjalnych tępych kaniul o średnicy 25G, które w porównaniu z tradycyjnymi igłami znacząco redukują ryzyko uszkodzenia ściany naczynia, szczególnie w obszarach ze zmianami bliznowatymi [32]. Niemniej jednak w literaturze opisano także przypadki powikłań naczyniowych po iniekcjach wykonanych tępymi kaniulami [26,34]. Bezwzględnie konieczne jest wykonanie testu aspiracji przed podaniem preparatu, co pozwala na szybkie wykrycie ewentualnego nakłucia tętnicy [31,32]. Istotnym elementem profilaktyki jest również powolne podawanie preparatu w małych objętościach, co zmniejsza ryzyko wstecznego przepływu i zatoru [9]. W kontekście bezpieczeństwa zabiegów kluczowy jest wybór odpowiedniego materiału [31]. Trwałe wypełniacze są pozbawione możliwości rozpuszczenia i sprzyjają krzepnięciu, co niesie większe ryzyko powikłań [9,31]. Natomiast wypełniacze na bazie HA zapewniają większe bezpieczeństwo dzięki możliwości zastosowania hialuronidazy w przypadku wystąpienia



powikłań, co czyni je szczególnie korzystnym wyborem terapeutycznym [31]. Kluczowe znaczenie ma również doskonała znajomość topografii naczyń krwionośnych w obszarze planowanego zabiegu, co pozwala uniknąć newralgicznych miejsc szczególnie narażonych na powikłania [32]. Warto podkreślić, że doświadczenie lekarza wykonującego zabieg oraz jego umiejętności techniczne odgrywają zasadniczą rolę w profilaktyce powikłań naczyniowych [31].

3. POWIKŁANIA NACZYNIOWE

Powikłania po zabiegach z użyciem wypełniaczy tkankowych mają najczęściej charakter łagodny i przemijający, szczególnie w przypadku preparatów na bazie HA [4]. Do najczęstszych należą siniaki, obrzęk, tkliwość czy przejściowe zaburzenia kolorytu skóry [4]. Znacznie rzadziej występują poważne komplikacje, takie jak powikłania naczyniowe, stanowiące zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. [4]. Dostępne dane literaturowe wskazują, że częstość występowania powikłań naczyniowych po iniekcjach wypełniaczy wynosi 1 przypadek na 2000–10000 zabiegów (0,05–0,01 %) [35].

Zaburzenia naczyniowe, takie jak martwica skóry, udar niedokrwienny mózgu czy utrata wzroku, mają zwykle gwałtowny przebieg i często prowadzą do nieodwracalnych uszkodzeń [4]. Mechanizm tych powikłań najczęściej związany jest z okluzją naczyń krwionośnych na skutek podania wypełniacza do światła tętnicy [4,36]. W literaturze opisuje się także inne mechanizmy, takie jak ucisk zewnętrzny na naczynie czy skurcz naczyniowy, które mogą prowadzić do niedokrwienia i martwicy tkanek [36].

3.1. *Utrata wzroku*

Utrata wzroku stanowi rzadkie, ale jedno z najpoważniejszych powikłań związanych z zabiegami wypełniania tkanek miękkich [28,33]. Dochodzi do niej w wyniku przypadkowego podania wypełniacza do światła tętnicy zaopatrującej

narząd wzroku, co powoduje jej niedrożność [9,29]. W literaturze opisano kilka kluczowych mechanizmów prowadzących do okluzji naczyniowej w obrębie narządu wzroku. Pierwszy z nich polega na wstecznym przepływie wypełniacza do naczyń oczodołowych, który występuje, gdy ciśnienie podawania materiału znacznie przekracza wartość ciśnienia skurczowego krwi pacjenta [28,29]. W takich warunkach wypełniacz może przemieścić się wstecznie wzdłuż naczynia, docierając do tętnicy ocznej lub tętnicy środkowej siatkówki [28,29]. Drugi istotny mechanizm to embolizacja, w której materiał wypełniający bezpośrednio zatyka światło naczynia krwionośnego, blokując przepływ krwi w obrębie naczyń siatkówki lub tętnicy rzęskowej [29,33]. Ślepotą po niedrożności tętnicy może pojawić się już w kilka sekund od iniekcji [30,33]. Czas ten zależy jest od typu zamkniętej tętnicy [33]. W przypadku niedrożności tętnicy rzęskowej tylnej, utrata widzenia zwykle następuje po około 7 godzinach od wstrzyknięcia [33]. Wśród charakterystycznych objawów niedokrwiennej neuropatii wzrokowej po iniekcji wypełniacza tkankowego wyróżnia się nagły, intensywny ból okolicy oczodołowej, oftalmoplegię z towarzyszącą ptozą, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, nudności, postępujący zanik tęczówki oraz obrzęk rogówki [28,30,33]. W literaturze wyodrębniono 6 podtypów utraty wzroku [33,37]. Klasyfikacja ta jest zależna od rodzaju zamkniętej tętnicy [33,37].

Tabela 1. Klasyfikacja podtypów utraty wzroku.

Typ zamkniętej tętnicy	Charakterystyka	Piśmiennictwo
1. Niedrożność tętnicy ocznej (OAO)	Całkowite zamknięcie tętnicy ocznej skutkuje utratą wzroku wraz z opadaniem powieki i porażeniem ruchów gałki ocznej.	
2. Uogólniona niedrożność tętnicy rzęskowej tylnej (PCAO)	Niedrożność dotyczy głównie tylnej tętnicy rzęskowej przy	



	względnie zachowanej drożności tętnicy środkowej siatkówki.	
3. Niedrożność tętnicy środkowej siatkówki (CRAO)	Izolowane zamknięcie tętnicy środkowej siatkówki prowadzi przede wszystkim do utraty wzroku.	[33,37]
4. Niedrożność gałęzi tętnicy siatkówki (BRAO)	Zamknięcie jednej z gałęzi tętnicy siatkówki może wywołać częściową utratę widzenia.	
5. Przednia niedokrwienna neuropatia wzrokowa (AION)	Uszkodzenie przedniej części nerwu wzrokowego o podłożu niedokrwiennym.	
6. Tylna niedokrwienna neuropatia wzrokowa (PION)	Uszkodzenie tylnego odcinka nerwu wzrokowego spowodowane niedokrwieniem.	

Istnieje także podział na 4 typy w zależności od występujących objawów okołoczojnych [33]. Typ I charakteryzuje się utratą wzroku oraz opadaniem powiek bez towarzyszącej oftalmoplegii [33]. W typie II występuje utrata wzroku wraz z opadaniem powiek, nie stwierdza się natomiast objawów porażenia międzyjądrowego [33]. Utrata wzroku i oftalmoplegia to objawy charakterystyczne dla typu III [33]. Z kolei typ IV cechuje się utratą wzroku, opadaniem powiek i oftalmoplegią [33].

W przypadku utraty wzroku wskutek wstrzyknięcia wypełniacza istotna jest jak najszybsza interwencja medyczna. Szacuje się, iż po upływie 60 - 90 minut od niedrożności tętnicy następuje nieodwracalna utrata wzroku [33]. Konieczne jest zatem wdrożenie natychmiastowej procedury leczniczej [33]. Można wyróżnić zarówno nefarmakologiczne jak i farmakologiczne metody leczenia okluzji wewnątrznaczyniowej [37]. Wśród metod nefarmakologicznych wyróżnić



można paracentezę przedniej komory mająca za zadanie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, wdychanie hiperbarycznego tlenu oraz masaż gałki ocznej polegający na stosowaniu 10-15 sekundowych ucisków, po których następuje 5 sekundowa przerwa [30,33,37]. Do metod farmakologicznych zalicza się stosowanie 0,5 % timololu w postaci kropli ocznych podawanych wyłącznie do chorego oka, w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego poprzez zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej [30,33,37]. W hamowaniu tworzenia się zrzepów w stanach ostrych stosowany jest doustnie kwas acetylosalicylowy w dawce nasycającej 300 mg [37]. Terapię uzupełnia się niekiedy acetazolamidem (doustnie lub dożylnie) w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego [30,33]. Zastosowanie hialuronidazy umożliwi rozkład wypełniacza na bazie HA [33]. Najczęściej stosuje się pozagałkowe iniekcje hialuronidazy w dawce około 1500–3000 jednostek [33]. Niemniej jednak w wielu przypadkach metoda ta okazuje się niewystarczająco skuteczna [33].

3.2. *Martwica skóry*

Martwica skóry stanowi groźne powikłanie naczyniowe [5,27]. Pomimo, że występuje stosunkowo rzadko, może prowadzić zarówno do zaburzeń czynnościowych, jak i poważnych konsekwencji estetycznych [5]. Najczęściej dochodzi do niej w wyniku przypadkowego podania wypełniacza do światła tętnicy [5,27]. Zamknięcie naczynia tętniczego zwykle wywołuje szybko narastające objawy kliniczne, które pojawiają się w ciągu 24 godzin od iniekcji [9,10]. Jednak w niektórych przypadkach martwica skóry może rozwijać się stopniowo, a jej symptomy różnią się w zależności od dynamiki procesu [9]. Nasilenie zmian zależy od rodzaju, składu i ilości zastosowanego wypełniacza [9]. Niektóre wypełniacze tkankowe mają zdolność do aktywacji układu krzepnięcia i reakcji zapalnej, co przyspiesza postęp martwicy [9]. Początkowo pacjenci mogą zgłaszać silny ból oporny na standardowe leczenie przeciwbólowe [5,9,27]. Należy jednak pamiętać, że stosowane przed zabiegiem środki znieczulające z epinefryną mogą przejściowo maskować dolegliwości bólowe



poprzez obkurczanie naczyń, co opóźnia rozpoznanie niedrożności tętniczej [5,9]. Pierwszym możliwym do zaobserwowania objawem jest krótkotrwałe blanszowanie skóry, które jednak może utrzymywać się zaledwie minutę lub pozostać niezauważone [5,7,9,27]. Następnie rozwija się wyraźne zaczerwienienie, obrzęk i wzmożone ucieplenie tkanek, którym towarzyszy ich znaczna tkliwość [9]. Charakterystycznym objawem zaburzeń mikrokrażenia w tym okresie jest siność siatkowata (*livedo reticularis*) [5,7,9]. W miarę postępu niedokrwienia (zwykle w ciągu 72 godzin) skóra przybiera niebiesko-czarne zabarwienie, co świadczy o narastającym niedotlenieniu tkanek [9]. Kolejnym etapem jest powstawanie białych pęcherzy, które przekształcają się w owrzodzenia pokryte strupami [7]. Ostatecznie dochodzi do złuszczenia się martwiczych obszarów skóry, co w większości przypadków prowadzi do powstania trwałych blizn i niekiedy znaczących deformacji [9]. Sekwencja pojawiających się objawów tworzy charakterystyczny obraz kliniczny martwicy skóry po zabiegach z użyciem wypełniaczy [9].

Wystąpienie martwicy skóry wymaga natychmiastowej interwencji medycznej [5,27]. Podstawową metodą postępowania jest podanie hialuronidazy, rozkładającej HA i przywracającej prawidłowy przepływ krwi w niedokrwionych tkankach [5,7,27]. Jako terapię wspomagającą stosuje się miejscowe iniekcje prostaglandyny E1, rozszerzającej naczynia krwionośne i poprawiającej mikrokrażenie [5]. Uzupełniająco wykorzystuje się pastę nitroglicerynową, której działanie wazodylatacyjne poprawia perfuzję niedotlenionych tkanek [7,27]. W celu zapobiegania dalszym zakrzepowym zamknięciom naczyń standardowo włączana jest aspiryna o działaniu przeciwplateletycznym [5,27]. W wybranych przypadkach korzystne efekty przynosi tlenoterapia hiperbaryczna, zwiększająca utlenowanie niedokrwionych tkanek i stymulująca procesy gojenia [5,7,27].

3.3. *Udar niedokrwienny mózgu*

Udar niedokrwienny mózgu po zabiegach z wypełniaczami stanowi wyjątkowo rzadkie, ale niezwykle groźne powikłanie [38,39]. Dochodzi do niego, gdy materiał wypełniający przedostanie się do naczyń mózgowych, powodując ich niedrożność lub zator [38]. Mechanizm tego powikłania polega na tym, że zbyt wysokie ciśnienie podczas iniekcji może spowodować przemieszczenie się wypełniacza przez tętnicę oczną i tętnicę szyjną wewnętrzną, aż do tętnicy środkowej mózgu [16]. Objawy kliniczne udaru po podaniu wypełniacza obejmują nagłą utratę widzenia spowodowaną niedrożnością tętnicy ocznej lub środkowej siatkówki [16,39]. Dodatkowo mogą pojawić się pełnoobjawowe deficyty neurologiczne charakterystyczne dla udaru, obejmujące senność, nudności, wymioty, bóle głowy i dyzartrię [16,39]. Często obserwuje się hemiparezę, oftalmoplegię i opadanie powieki [16,38,39].

W przypadku podejrzenia udaru niedokrwiennego niezbędne jest natychmiastowe działanie. Wystąpienie deficytów neurologicznych wymaga pilnego wykonania badań neuroobrazowych (TK lub MRI) w celu potwierdzenia rozpoznania [16,39]. W przypadku udaru niedokrwiennego wywołanego podaniem wypełniaczy podstawową metodą leczenia pozostaje dożylnie podanie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA), które powinno być zastosowane w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów [38]. Jego mechanizm działania polega na aktywacji plazminogenu do plazminy, która rozpuszcza skrzepliny [38]. W ramach kompleksowego postępowania terapeutycznego rozważa się również dodatkowe metody leczenia [38]. U wybranych pacjentów, szczególnie z rozległymi zatorami w dużych naczyniach, można rozważyć wykonanie mechanicznej trombektomii jako metody bezpośredniego usunięcia materiału zatorowego [16]. Kluczowe znaczenie ma czas wdrożenia leczenia [40]. Szybka interwencja terapeutyczna znacząco zwiększa prawdopodobieństwo ograniczenia uszkodzeń neurologicznych i poprawia ogólne rokowanie pacjenta [40]. Najlepsze efekty kliniczne obserwuje się u tych chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte w możliwie najkrótszym czasie od wystąpienia



pierwszych objawów, optymalnie w ciągu pierwszych kilku godzin [40]. Wczesna diagnostyka i natychmiastowe podjęcie odpowiednich działań terapeutycznych stanowią podstawę skutecznego postępowania w tych szczególnie ciężkich przypadkach powikłań po zabiegach estetycznych [40].

PODSUMOWANIE

Dynamiczny rozwój małoinwazyjnych procedur z zakresu medycyny estetycznej obserwowany jest w odpowiedzi na zwiększone zapotrzebowanie społeczne związane z korektą cech wyglądu. Wśród stosowanych metod szczególne miejsce zajmują biodegradowalne wypełniacze tkankowe na bazie HA. Jednak wraz ze wzrostem liczby wykonywanych zabiegów zwiększa się również odsetek powikłań. W większości przypadków są one łagodne i przemijające, jednak mogą wystąpić także poważne powikłania naczyniowe, w tym: martwica skóry, utrata wzroku, a nawet udar niedokrwienny mózgu, prowadzące do trwałych uszkodzeń organizmu. Kluczowymi czynnikami zmniejszającymi ryzyko powikłań naczyniowych są precyzyjna znajomość anatomii, prawidłowa technika iniekcji, szybkie rozpoznanie objawów powikłań naczyniowych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia. Ścisłe przestrzeganie tych zasad pozwala na minimalizację ryzyka wystąpienia poważnych powikłań, zapewniając jednocześnie bezpieczeństwo zabiegów z zastosowaniem wypełniaczy tkankowych.



PIŚMIENICTWO

1. McKeown D.J.: Impact of minimally invasive aesthetic procedures on the psychological and social dimensions of health. *Plast Reconstr Surg Glob Open.*, 2021, 9, E3578.
2. Thawanyarat K., Hinson C., Gomez D.A., Rowley M., Navarro Y., Johnson, C., Venditto CM.: #PRS: a study of plastic surgery trends with the rise of instagram. *Aesthet Surg J Open Forum.*, 2023, 5, ojad004.
3. Guo J., Fang W., Wang F.: Injectable fillers: current status, physicochemical properties, function mechanism, and perspectives. *RSC Adv.*, 2023, 13, 23841.
4. Chylińska N., Maciejczyk M.: Hyaluronic acid and skin: its role in aging and wound-healing processes. *Gels.*, 2025, 11, 4, 281.
5. Bravo B.S.F., Balassiano L.K.D.A., Rocha C.R.M., Padilha C.B.D.S., Torrado C.M., Silva R.T.D., Avelleira J.C.R.: Delayed-type necrosis after soft-tissue augmentation with hyaluronic acid. *J Clin Aesthet Dermatol.*, 2015, 8, 12, 42-47.
6. Isaac J., Walker L., Ali S.R., Whitaker IS.: An illustrated anatomical approach to reducing vascular risk during facial soft tissue filler administration – a review. *JPRAS Open.*, 2022, 36, 27-45.
7. Abduljabbar M.H., Basendwh M.A.: Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *J Dermatol Dermatol Surg.*, 2016, 20, 2, 100-106.
8. Rossi A.M., Wilson B., Hibler B.P., Drake L.A.: Nonphysician practice of cosmetic dermatology: a patient and physician perspective of outcomes and adverse events. *Dermatol Surg.*, 2019, 45, 4, 588-597.
9. DeLorenzi C.: Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J.*, 2014, 34, 4, 584-600.
10. Urdiales-Gálvez F., Escoda Delgado N., Figueiredo V., Lajo-Plaza J.V., Mira M., Moreno A., Ortíz-Martí F., Del Rio-Reyes R., Romero-Álvarez N., Ruiz Del Cueto S., Segurado M.A., Villanueva Rebenaque C.: Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesthetic Plast Surg.*, 2018, 42, 2, 498-510.
11. Philipp-Dormston W.G., Weinmann C., Frank K.: Injection anatomy – a new discipline in aesthetic medicine. *Dermatologie (Heidelb.)*, 2023, 74, 8, 621-631.
12. Metilda G., Rathan A.C.L., Natarajan P.S., Vivek N., Rajan J.: Analyzing the anatomical characteristics of the facial artery branches: a human cadaveric study. *Cureus*, 2024, 16, 10, e71149.
13. Von Arx T., Tamura K., Oba Y., Lozanoff S.: The face – a vascular perspective. A literature review. *Swiss Dent J*, 2018, 128, 382-392.
14. Marur T., Tuna Y., Demirci S.: Facial anatomy. *Clin Dermatol*, 2014, 32, 1, 14-23.
15. Anderson BW, Kortz MW, Black AC, Johnson MC, Patel J, Lee R (2025). *Anatomy, Head and Neck, Skull*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499834/>, data dostępu [05 sierpień 2025].
16. Wang H.C., Yu N., Wang X., Dong R., Long X., Feng X., Li J., Wu W.T.L.: Cerebral embolism as a result of facial filler injections: a literature review. *Aesthet Surg J.*, 2022, 42, 3, 162-175.
17. Surek C.C.: Facial anatomy for filler injection: the superficial musculoaponeurotic system (SMAS) is not just for facelifting. *Clin Plast Surg.*, 2019, 46, 6, 603-612.
18. Coleman S.R., Grover R.: The anatomy of the aging face: volume loss and changes in 3-dimensional topography. *Aesthet Surg J.*, 2006, 26, 1S, S4-S9.
19. Farkas J.P., Pessa J.E., Hubbard B., Rohrich R.J.: The science and theory behind facial aging. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2013, 1, 1, e8-e15.
20. Cotofana S., Fratila A.A.M., Schenck T.L., Redka-Swoboda W., Zilinsky I., Pavicic T.: The anatomy of the aging face: a review. *Facial Plast Surg*, 2016, 32, 253-260.
21. Swift A., Liew S., Weinkle S., Garcia J.K., Silberberg M.B.: The facial aging process from the “inside out”. *Aesthet Surg J*, 2020, 41, 1107.



22. Anderhuber F., Pils U.: Soft tissues of the face – part 3: the fat. *Cosmetic Medicine*, 2023. Dostępne na: <https://www.cosmeticmedicine-online.com/reviews/soft-tissues-face-part-3-fat/>, data dostępu [08 sierpień 2025].
23. Beleznyay K., Carruthers J.D.A., Humphrey S., Jones D.: Avoiding and treating blindness from fillers: a review of the world literature. *Dermatol Surg.*, 2015, 41, 1097-1117.
24. Charlick M., Das J.M.: Anatomy, head and neck: internal carotid arteries. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555911/>, data dostępu [10 sierpnia 2025].
25. Gupta N., Motlagh M., Singh G.: Anatomy, head and neck, eye arteries. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526051/>, data dostępu [10 sierpnia 2025].
26. Davidova P., Müller M., Wenner Y., König C., Kenikstul N., Kohnen T.: Ophthalmic artery occlusion after glabellar hyaluronic acid filler injection. *Am J Ophthalmol Case Rep.*, 2022, 26, 101407.
27. King M.: Management of necrosis. *J Clin Aesthet Dermatol.*, 2018, 11, 7, E53-E57.
28. Mehta P., Kaplan J.B., Zhang-Nunes S.: Ischemic complications of dermal fillers. *Plast Aesthet Res.*, 2022, 9, 10, 57.
29. Lee W., Koh I.S., Oh W., Yang E.J.: Ocular complications of soft tissue filler injections: a review of literature. *J Cosmet Dermatol.*, 2020, 19, 772-781.
30. Loh K.T.D., Chua J.J., Lee H.M., Lim J.T.E., Chuah G., Yim B., Pua B.K.: Prevention and management of vision loss relating to facial filler injections. *Singapore Med J.*, 2016, 57, 8, 438-443.
31. Hong G.W., Hu H., Chang K., Park Y., Lee K.W.A., Chan L.K.W., Yi K.H.: Adverse effects associated with dermal filler treatments: part II vascular complication. *Diagnostics.*, 2024, 14, 15, 1555.
32. Alessio R., Melania B., Ivanov A.: Ischemical problems after filler injections: anatomical details and practical guide lines to avoid disasters. *Arch Anat Physiol.*, 2017, 2, 1, 001-006.
33. Walker L., King M.: This month's guideline: visual loss secondary to cosmetic filler injection. *J Clin Aesthet Dermatol.*, 2018, 11, 5, E53-E55.
34. Beleznyay K., Humphrey S., Carruthers J.D.A., Carruthers A.: Vascular compromise from soft tissue augmentation: experience with 12 cases and recommendations for optimal outcomes. *J Clin Aesthet Dermatol.*, 2014, 7, 9, 37-43.
35. Schelke L., Decates T., Kadouch J., Velthuis P.: Incidence of vascular obstruction after filler injections. *Aesthet Surg J.*, 2020, 40, 457-460.
36. King M., Walker L., Convery C., Davies E.: Management of a vascular occlusion associated with cosmetic injections. *J Clin Aesthet Dermatol.*, 2020, 13, 1, E53-E58.
37. Walker L., Convery C., Davies E., Murray G., Croasdell B.: Consensus opinion for the management of soft tissue filler induced vision loss. *J Clin Aesthet Dermatol.*, 2021, 14, 12, E84-E94.
38. Lee S., Jung J., Seo J., Kim E.G.: Ischemic stroke caused by a hyaluronic acid gel embolism treated with tissue plasminogen activator. *J Neurocrit Care.*, 2017, 10, 132-135.
39. Zhao F., Chen Y., He D., You X., Xu Y.: Disastrous cerebral and ocular vascular complications after cosmetic facial filler injections: a retrospective case series study. *Sci Rep.*, 2024, 14, 3495.
40. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P.: Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.*, 2009, 40, 2945-2948.



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe

EPIDEMIOLOGIA



Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
166 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)

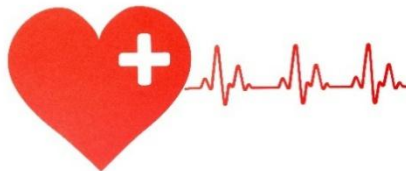
[Szczegółowe informacje](#)



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe

PROMOCJA ZDROWIA I EDUKACJA
ZDROWOTNA



Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
146 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)

[Szczegółowe informacje](#)



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Nauk o Zdrowiu
Zakład Higieny, Epidemiologii i Ergonomii

zaprasza na unikatowe
studia podyplomowe

ZDROWIE ŚRODOWISKOWE



Czas trwania studiów podyplomowych:
1 rok akademicki (2 semestry)
181 godzin dydaktycznych
forma zdalna (zajęcia jeden weekend w miesiącu)

[Szczegółowe informacje](#)

