

Gdański Uniwersytet Medyczny

### Recenzja rozprawy doktorskiej

**lek. med. Anny Marii Kępczyńskiej - Nyk**

*„Ocena zaburzeń funkcji seksualnych u kobiet z klasyczną postacią wrodzonego przerostu nadnerczy”*

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy 127 stron tekstu i posiada klasyczny układ dla pracy doktorskiej. Została podzielona na następujące rozdziały: wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie, spis rycin i tabel oraz bibliografia.

Praca poprzedzona jest wykazem używanych skrótów, zawiera 12 tabel oraz 11 rycin. Uzupełnienie pracy doktorskiej stanowią załączniki stanowiące suplement z wynikami badań niezamieszczonymi w rozprawie doktorskiej. Stanowią one dodatkową wartość prezentowanej pracy.

Stosunek części opisowej do części badawczej jest właściwy, a poszczególne rozdziały są objętościowo proporcjonalne do całości rozprawy.

We wstępie liczącym 22 strony, Doktorantka wykazała biegłą znajomość światowego i krajowego piśmiennictwa dotyczącego tematu rozprawy. Omawia problem seksualności człowieka z wykorzystaniem modelu seksualności Seligmmana oraz omawia seksualne funkcjonowanie kobiety jako wyraz szeregu procesów fizjologicznych i psychicznych na podstawie modelu reakcji seksualnej wg Basson. Doktorantka opisuje rolę testosteronu jako czynnika motywującego do podjęcia aktywności seksualnej u kobiet, zwracając uwagę, że jego wpływ na libido u kobiet nie został jednoznacznie potwierdzony.

W dalszej części wstępu Doktorantka podnosi problem dysfunkcji seksualnych (FSD) jako wyraz zaburzeń o etiologii wieloczynnikowej, obejmującej uwarunkowania biologiczne, psychologiczne i społeczne. Z opublikowanego w 2017 roku raportu „Seksualność Polaków 2017” wynika, że jedynie 51% kobiet jest zadowolona ze swojego życia seksualnego, a aż 1/3 kobiet z FSD nie szuka pomocy lekarza czy psychologa. Doktorantka zwraca uwagę na diagnostykę zaburzeń funkcji seksualnych kobiet z wykorzystaniem indeksu funkcji seksualnych kobiet (female sexual functioning index – FSFI), jako złotego standardu oceniającego funkcjonowanie seksualne kobiety z uwzględnieniem wszystkich faz reakcji seksualnej.

W dalszej części omawia zespoły hyperandrogenizacji ze szczególnym uwzględnieniem wrodzonego przerostu nadnerczy (CAH) oraz zespołu policystycznych jajników (PCOS). Doktorantka szczegółowo

opisuje mechanizmy etiologiczne CAH, diagnostykę i leczenie z szerokim wykorzystaniem istotnego dla pracy piśmiennictwa. Autorka zwraca uwagę na problemy niezwiązane bezpośrednio z hyperandrogenizacją, a wynikające z towarzyszącej dysfunkcji rdzenia nadnerczy, pod postacią hyperleptynemii i hyperinsulinemii. Na uwagę zasługuje również omówiony problem leczenia płodów z podejrzeniem o CAH w okresie wczesnej ciąży. Jest to znany problem kliniczny, stanowiący jednak niezmienny kłopot u praktykującego lekarza. Bardzo istotny jest również omówiony przez Doktorantkę problem natury psychoseksualnej u pacjentek z CAH.

Doktorantka wyjaśnia mechanizmy hyperandrogenizacji u pacjentek z PCOS, uwzględniając również tło genetyczne i środowiskowe zaburzeń, zwraca uwagę na obraz kliniczny oraz metody leczenia PCOS.

Zarówno w CAH jak i w PCOS powszechne są zaburzenia funkcji seksualnych. Ta ważna sfera życia kobiety niestety często jest pomijana przez lekarzy. Doktorantka zwraca uwagę na brak zaleceń w wytycznych towarzystw endokrynologicznych obejmujących zalecenia postępowania w tej sferze życia pacjentek.

Wstęp jest uzupełniony tabelami i ilustracjami pozwalającymi na przejrzyste przedstawienie zagadnienia.

Doktorantka jako cel pracy stawia porównanie występujących zaburzeń seksualnych u kobiet z hyperandrogenizacją w przebiegu CAH i PCOS, w kontekście oceny ich satysfakcji seksualnej ocenianej kwestionariuszem FSFI. Ocenia jakość życia seksualnego kobiet w kontekście towarzyszących zespołom zaburzeń metabolicznych oraz wpływ klinicznych i laboratoryjnych parametrów hyperandrogenizacji na występowanie zaburzeń seksualnych w obu grupach chorych. Badań dotyczących tego zagadnienia jest niewiele w piśmiennictwie.

Cel jest jasno sformułowany, bardzo interesujący z punktu widzenia naukowego jak i praktycznego.

Rozdział „Materiał i Metody” liczy 7 stron. Przedstawione w nim zostały szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Co ważne, żadna z badanych kobiet nie była poddana konsultacji czy leczeniu zaburzeń funkcji seksualnych przed włączeniem do badania. Badanie przeprowadzono w grupie 84 kobiet z objawami hyperandrogenizacji w wieku od 18 do 40 lat, wśród których u 21 kobiet rozpoznano CAH, a u 63 PCOS. Obie grupy chorych były relatywnie jednorodne co stanowi niewątpliwie zaletę przeprowadzonego badania. Przedmiotem badań była analiza zaburzeń funkcji seksualnych w obu badanych grupach oceniona na podstawie ankiety FSFI.

Badanie uzupełniono o ocenę hormonów w pierwszej fazie cyklu oraz badanie kliniczne i antropometryczne. Ponadto szczegółowo zostały wymienione metody statystyczne wykorzystane w badaniu.

Wyniki pracy zostały przedstawione na 17 stronach, ilustrowane są za pomocą czytelnych tabel i rycin.

Autorka zwraca uwagę, że cechy hyperandrogenizacji występowały istotnie częściej w grupie chorych z PCOS w porównaniu z grupą z CAH. Oceniając parametry biochemiczne Doktorantka wykazała wyższą medianę stężeń testosteronu całkowitego i wolnego oraz androstendionu w grupie chorych z PCOS w porównaniu z CAH. Natomiast stężenia 17OHP w grupie chorych z CAH było znacząco wyższe w porównaniu z grupą z PCOS. Wartości HOMA – IR były znacząco wyższe w grupie chorych z CAH w porównaniu z grupą z PCOS.

Orientacja seksualna pacjentek zakwalifikowanych do badania w większości przypadków była heteroseksualna, ale w grupie CAH istotnie więcej kobiet deklarowała orientację homoseksualną czy biseksualną.

Analizując wyniki kwestionariusza FSFI, Doktorantka wykazała zaburzenie funkcji seksualnych u większości pacjentek z CAH – w szczególności w zakresie domen lubrykacji, satysfakcji seksualnej oraz bólu podczas stosunku.

Doktorantka zwróciła uwagę na związek między podejmowaną aktywnością fizyczną, a poprawą w zakresie funkcjonowania seksualnego w domenie orgazm i satysfakcja seksualna w obu badanych grupach kobiet.

Doktorantka nie wykazała aby którykolwiek z badanych parametrów laboratoryjnych miał wpływ na wynik punktacji kwestionariusza FSFI.

Dyskusja obejmuje 12 stron, na których Doktorantka analizuje wyniki swoich badań i konfrontuje je z danymi z piśmiennictwa. Autorka z dużą wiedzą powołuje się na dostępne dane literaturowe i umiejętnie je wykorzystuje przy omawianiu własnych wyników.

Autorka podkreśla, że etiologia zaburzeń funkcji seksualnych u kobiet ma znaczenie, a funkcje seksualne u kobiet z klasyczną postacią CAH są upośledzone w porównaniu do pacjentek z PCOS.

Doktorantka zwraca uwagę na fakt stosowania glikokortykoidów (GKS) w leczeniu chorych z CAH jako przyczynę rzadszego występowania trądziku, hirsutyzmu i łysienia androgennego, a także zaburzeń miesiączkowania w tej grupie chorych w porównaniu do PCOS. To najpewniej GKS są odpowiedzialne za częstsze występowanie insulinooporności w grupie CAH w porównaniu z PCOS.

Powołując się na pozycje piśmiennictwa Autorka zwraca uwagę na rolę prenatalnej androgenizacji u chorych CAH i jej wpływie na kształtowanie identyfikacji płciowej w tej grupie chorych. W grupie pacjentek z CAH, znaczna jej część stanowiły chore biseksualne oraz homoseksualne. Sugeruje to rolę androgenów w maskulinizacji płodów żeńskich, ich wpływ nie tylko na rozwój dysforii płciowej ale również na orientację seksualną.

Doktorantka zwraca również uwagę na wyższą częstość zachowań homoseksualnych w grupie chorych z PCOS niż w populacji zdrowych kobiet. Powołując się na dostępne piśmiennictwo zwraca uwagę na wyższe stężenia androgenów w surowicy kobiet homoseksualnych w porównaniu z grupą heteroseksualną. Podobnie chore z nieklasyczną postacią CAH chętniej prezentują orientację homoseksualną, co pozwala wnioskować o roli androgenów w kształtowaniu się orientacji seksualnej u kobiet w okresie pokwitania. Jest to szeroko dyskutowane, bardzo interesujące zagadnienie.

Korzystając z kwestionariusza FSFI, autorka przeprowadziła porównanie funkcjonowania seksualnego u pacjentek z CAH i PCOS. Ten element pracy uważam za nowatorski, gdyż danych literaturowych dotyczących tego zagadnienia w piśmiennictwie nie ma. Dotychczas prowadzone badania obejmowały porównanie pacjentek z CAH czy PCOS z grupą kobiet zdrowych, wykazując gorsze funkcjonowanie seksualne w grupie z rozpoznaną chorobą. Autorka porównała natomiast dwie grupy pacjentek z hyperandrogenizacją o różnej etologii i wykazała zdecydowanie gorsze funkcje seksualne u pacjentek z CAH w porównaniu z PCOS. Ze względu na rzadkość występowania klasycznej postaci CAH, badana przez Autorkę grupa chorych nie wykazywała różnic w funkcjonowaniu seksualnym w grupie chorych, które przebyły i nie przebyły operacji narządów płciowych. Jednak wszystkie operowane chore uzyskały niską punktację w kwestionariuszu FSFI. Autorka tłumaczy uzyskane wyniki maskulinizacją zewnętrznym narządów płciowych, co w konsekwencji często prowadzi do licznych operacji naprawczych, skutkujących bólem podczas stosunku i może obniżać jakość życia seksualnego. Autorka zwraca jednak uwagę, że problem satysfakcji seksualnej u pacjentek z CAH jest dalece szerszy i obejmuje również chore z nieklasyczną postacią choroby, u których deformacje narządów płciowych nie mają miejsca. Analizując piśmiennictwo Autorka zwraca uwagę na ogromną rolę czynników psychicznych, a nie tylko anatomicznych, w czerpaniu satysfakcji z życia seksualnego.

Bardzo interesującym zagadnieniem jest podniesiona przez Doktorantkę rola wysiłku fizycznego w uzyskaniu satysfakcji seksualnej mierzonej kwestionariuszem FSFI. Tu korzyści osiągnęły obie badane grupy kobiet. Wysiłek fizyczny wpływa na poprawę jakości życia seksualnego poprzez aktywowanie układu współczulnego, uwalniania szeregu hormonów podczas jego trwania, a także jego aspekty zdrowotne polegające na poprawie funkcjonowania układu sercowo – naczyniowego, redukcji ryzyka cukrzycy oraz poprawę nastroju i wzrost witalności. Jest to o tyle istotne, że zachęcanie kobiet z zaburzeniami seksualnymi w przebiegu CAH i PCOS do aktywności fizycznej w prosty i bezkosztowy sposób potrafi poprawić funkcjonowanie w bardzo istotnej dla człowieka sferze życia.

Za interesujące uważam również zwrócenie uwagi na brak związku między wysokimi stężeniami hormonów płciowych oraz klinicznych cech hyperandrogenizacji, a funkcjonowaniem seksualnym w obu badanych grupach. Jednoznacznej odpowiedzi na związek między androgenami, a funkcjonowaniem seksualnym nie ma również w dostępnej literaturze. Być może to nie samo

stężenie androgenów ma znaczenie, a genetycznie uwarunkowana wrażliwość receptora androgenowego na ich działanie co może odgrywać znaczącą rolę w funkcjonowaniu seksualnym.

W dalszej części dyskusji Doktorantka przedstawia ograniczenia swojego badania. Takie krytyczne podejście jest bardzo ważne z punktu widzenia dalszej działalności naukowej.

Wyniki badań zostały podsumowane w postaci 4 wniosków, które odpowiadają na założone cele. Za najważniejsze z nich uważam brak wykazanego wpływu stężenia hormonów płciowych oraz cech androgenizacji na jakość życia seksualnego oraz korzystny wpływ aktywności fizycznej na poprawę funkcjonowania seksualnego u wszystkich kobiet z hyperandrogenizacją. Zwracam uwagę, że samo przeprowadzenie badania porównawczego w dwóch grupach kobiet z hyperandrogenizacją o różnej etiologii jest bardzo interesujące.

Pracę kończy zbiór pozycji piśmiennictwa. Bibliografia obejmuje 117 pozycji polsko i angielskojęzycznych została poprawnie dobrana i umiejętnie wykorzystana w tekście pracy.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Anny Marii Kępczyńskiej - Nyk stanowi samodzielny fragment badań naukowych oraz ma istotne znaczenie poznawcze w zrozumieniu funkcjonowania seksualnego kobiet z CAH i PCOS.

Dysertacja stanowi oryginalne osiągnięcie autorki, która wykazała się umiejętnością planowania i wykonania pracy naukowej, umiejętnego doboru piśmiennictwa i krytycznego podejścia do uzyskanych wyników

Jednocześnie chcę podkreślić, że o znajomości tematu przez Doktorantkę świadczą prace w czasopiśmie polskich i zagranicznych obejmujące przedstawioną w rozprawie tematykę. Łączna wartość IF prac, w których autorka jest pierwszym autorem lub współautorem wynosi 10,950.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. nr65, poz.595 z późn. zm) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm).

Wnioskuje do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Anny Marii Kępczyńskiej – Nyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę innowacyjny temat, staranność przeprowadzonego badania oraz opublikowanie części wyników w wysoko impaktowanym czasopiśmie wnioskuje do Wysockiej Rady o wyróżnienie pracy.

Dr hab. n. med. Anna Babińska

