UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Marty Olszewskiej,

pt.: „ Nowe metody monitorowania bólu i jego następstw u noworodków"

Postęp w dziedzinie neonatologii przyczynił się do wzrostu przeżywalności noworodków, w tym skrajnie niedojrzałych. Jednak leczenie w oddziale intensywnej terapii jest bardzo długie i związane jest ze stosowaniem wielu zabiegów i procedur ratujących życie, a jednocześnie powodujących dyskomfort, a nawet dolegliwości bólowe. W badaniu EPIPPAH wykazano, że noworodki w czasie hospitalizacji poddawane są średnio 16 procedurom dziennie. Natomiast w badaniu EUROPAIN wykazano, że zaledwie 42% z nich ma przeprowadzane regularnie pomiary natężenia bólu. Bolesnymi zabiegami bez wątpienia są te, które naruszają ciągłość tkanek, ale wiele procedur powszechnie stosowanych w oddziale również może wywoływać dyskomfort. Powtarzana ekspozycja na ból może niekorzystnie wpływać na rozwój układu nerwowego. Może być także czynnikiem ryzyka gorszego rozwoju psychomotorycznego oraz przyczyną zaburzeń psychologiczno-behawioralnych w przyszłości. Brakuje natomiast jednoznacznych danych dotyczących długoterminowej wrażliwości na bodźce po przewlekłym narażeniu na ból. Wobec znanych konsekwencji wynikających z ekspozycji na dyskomfort i dolegliwości bólowe, konieczne jest monitorowanie natężenia bólu u noworodków. Aktualnie stosowane są różne skale oceniające reakcje behawioralne, fizjologiczne czy psychologiczne, w różnych grupach pacjentów i różnych sytuacjach klinicznych. Stale poszukiwane są jednak obiektywne metody oceny bólu i wykorzystywane są m.in. urządzenia monitorujące zmienność rytmu serca, analiza przewodnictwa skórnego. Głównym ograniczeniem pozostaje konieczność stosowania specjalistycznego sprzętu, ale także wpływ czynników zakłócających ocenę. Kolejnymi markerami monitorowania bólu są badania biochemiczne czy enzymatyczne, które w badaniach klinicznych stosowane są do oceny niefarmakologicznych interwencji przeciwbólowych, zarówno u noworodków urodzonych w terminie porodu, jak również przedwcześnie.

Standardem postępowania w oddziałach intensywnej terapii powinno być regularne monitorowanie i dokumentowanie natężenia bólu. Mimo dostępności zwalidowacych, ale często subiektywnych metod nie są one powszechnie stosowane. Trwają badania nad wprowadzeniem obiektywnych metod, jedną z nich jest ocena stężenia kortyzolu w ślinie. Podjęto próbę oceny nasilenie bólu u noworodków podczas wykonywania przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc. Nie wykazano poważnych działań niepoądanych podczas

ul. Borowska 213 50-556 Wrocław
T: +48 71 733 15 00 F: +48 71 733 15 09 barbara.krolak-olejnik@umw.edu.pl www..um.wroc.pl

wykonywania tej procedury, ale brakuje danych dotyczących krótkoterminowego wpływu na parametry życiowe i reakcje behawioralne . Uzyskane dane mogą stanowić podstawy do ustalenia standardu wykonywania tych badań, zwłaszcza u noworodków urodzonych przedwcześnie. Temat podjęty przez Doktorantkę uważam za oryginalny, jednocześnie bardzo istotny z punktu widzenia nie tylko naukowego, ale przede wszystkim praktycznego.

Przedstawiony do recenzji cykl prac będący podstawą rozprawy doktorskiej lek. Marty Olszewskiej, pt.: „ Nowe metody monitorowania bólu i jego następstw u noworodków" składa się z trzech publikacji, o łącznej współczynniku oddziaływania IF = 2,716 oraz 100 punktów MNiSW, znaczny udział w przygotowaniu wszystkich publikacji został potwierdzony stosownymi oświadczeniami współautorów. Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich prac.

1. **Olszewską M,** Pointinger-Tomasik S, Kwinta P. Ultrasound - can it be potentially painful for a newborn? J Pediatr Res 2023;10:1-7.
2. **Olszewską M,** Pointinger-Tomasik S, Kwinta P. Assessment of salivary cortisol concentrations for procedural pain monitoring in newborns. J Perinat Med 2022 Oct 24. Doi 101515/jpm-2022-0320.
3. **Olszewską M,** Kwinta P. The influence of repeated pain exposure on monitoring salivary cortisol in term and preterm neonates. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab 2023 Feb 3:48232. English. Doi: 10.5114/pedm.2022.121370.

Rozprawa składa się z 4 głównych rozdziałów - wprowadzenia uzasadniającego celować przeprowadzonych badań, streszczenia pracy w języku polskim i angielskim, i kopii opublikowanych prac. Piśmiennictwo zostało właściwie dobrane, zarówno anglojęzyczne, jak i polskie, w większości opublikowane po 2000r.

We wprowadzeniu Doktorantka wyjaśnia różnice dotyczące nocycepcjii i bólu u noworodka. Przedstawia krótki rys historyczny dotyczący wiedzy na temat odczuwania bólu u pacjentów w okresie okołoporodowym. Zwraca uwagę na liczne procedury w trakcie hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii noworodka i konieczność ich monitorowania. Prezentuje klasyczne, często subiektywne metody i omawia wstępne dane dotyczące nieinwazyjnych obiektywnych sposobów jego oceny. Brakuje jednak danych i jednoznacznych rekomendacji dotyczących oceny dyskomfortu u noworodków oraz krótko- i długoterminowych konsekwencji narażenia na bólowe zabiegi i procedury medyczne.

Celem pracy doktorskiej stanowiącej monotematyczny cykl publikacji jest poszukiwanie nowych obiektywnych metod monitorowania bólu u noworodków oraz ocena wybranych długoterminowych konsekwencji narażenia na bodźce bólowe. W szczególności, przydatności oznaczania kortyzolu w ślinie, korelacji między stężeniem kortyzolu a natężeniem bólu mierzonym przy użyciu skali NIPS, wpływu przezklatkowego usg płuc na parametry życiowe i reakcje behawioralne u noworodków w zależności od wieku płodowego oraz wpływu powtarzalnego narażenia na dyskomfort na funkcję osi podwzórze-przysadka-nadnercza.

Prace badawcze, na podstawie których powstały opublikowane artykuły były przeprowadzone w Oddziale Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka Kliniki Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Instytutu Pediatrii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie w okresie od 01.06.2018 do 31.03.2021r. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej

Uniwersytetu Jagiellońskiego (1072.6120.112.2018 z dn. 24.05.2018r.). Badania zostały sfinansowane w ramach środków na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego Wydziałów Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (N41/DBS/000129).

Włączono do badania 71 noworodków, w tym 30 urodzonych w terminie, 21 - jako późne i umiarkowane wcześniaki oraz 20 - urodzonych bardzo przedwcześnie. Każdy noworodek był monitorowany w aspekcie wykonywanych procedur i zabiegów oraz stosowanych metod analgezji. Przeprowadzono analizę reakcji na przezklatkowe badanie usg płuc, pobieranie krwi i zmianę pieluchy. Ocenę wykonywano u noworodków donoszonych przed wypisem, u noworodków urodzonych przedwcześnie w 35 tygodniu wieku postmenstrualnego. Wszystkie noworodki były monitorowane pulsoksymetrycznie. Reakcje dziecka były nagrywane, a na podstawie filmów dwie niezależne osoby oceniały natężenie bólu według skali NIPS. Badanie kortyzolu wykonywano w próbkach śliny pobranej za pomocą wymazówek, w sposób nieinwazyjny u wszystkich noworodków. Oznaczenia wykonywano metodą radioimmunologiczną w Pracowni Radioizotopowej Zakładu Biochemii Klinicznej Instytutu Pediatrii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

W pierwszej pracy pt.: Ultrasound - can it be potentially painful for a newborn? Opublikowanej w Journal of Pediatric Research, oceniono reakcje behawioralne i fizjologiczne u noworodków, które miały wykonane przezklatkowe badania ultrasonograficzne płuc. We wszystkich grupach pacjentów wykazano wzrost czynności serca oraz spadek wysycenia tlenem hemoglobiny. Wartości SpO2 najdłużej pozostawały zaburzone w grupie najmniej dojrzałych noworodków. Porównano badanie ultrasonograficzne z procedurą pobierania krwi i zmiany pieluszki. Ocena przy pomocy skali NIPS wykazywała odczuwanie bólu w każdej z procedur i w każdej grupie noworodków. Jednak natężenie bólu podczas badania usg było wyższe niż podczas zmiany pieluchy, niższe natomiast niż podczas pobierania krwi.

W drugiej pracy pt.: Assessment of salivary cortisol concentrations for procedural pain monitoring in newborns, opublikowanej w Journal of Perinatal Medicine oceniono przydatność stężenia kortyzolu w ślinie do monitorowania bólu u noworodków podczas pobierania krwi, wykonywania przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc i zmiany pieluchy. Wykazano wyższe stężenie zwłaszcza po procedurze pobierania krwi u noworodków donoszonych, ale również urodzonych bardzo przedwcześnie. Badanie usg nie powodowało wzrostu stężenia kortyzolu w żadnej z badanych grup. Natomiast zmiana pieluchy powodowała wzrost stężenia w grupie najbardziej niedojrzałych n noworodków. Dlaczego uzyskano tak zaskakujące wyniki, czym można je tłumaczyć? Zwrócono uwagę na korelację między stężeniem kortyzolu a oceną bólu w skali NIPS u wszystkich noworodków. Dla noworodków urodzonych bardzo przedwcześnie wykazano dodatnią korelację z maksymalnymi wartościami czynności serca, a dla późnyc i umiarkowanych wcześniaków ujemną korelację z minimalnymi wartościami wysycenia hemoglobiny tlenem.

W trzeciej pracy pt.: The influence of repeated pain exposure on monitoring salivary cortisol in term and preterm neonates, opublikowanej w Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism oceniono wpływ przewlekłej ekspozycji na bodźce na układ przysadka-podwzgórze-nadnercza, poprzez analizę porannych stężeń kortyzolu w ślinie. Wykazano, że noworodki

urodzone bardzo przedwcześnie wykazują największą zmienność stężeń kortyzolu. W całej badanej grupie istotnie wyższe wartości obserwowano u chłopców. Nie stwierdzono korelacji między ilością procedur medycznych stosowanych w trakcie hospitalizacji a porannym stężeniem kortyzolu w ślinie. Zapewne oczekiwano znacznego wzrostu stężenia u pacjentów przewlekle narażonych na dolegliwości bólowe. Może jednak monitorowanie i następowa analgezja stanowią o braku wpływu procedur medycznych na oś przysadka-podwzgórze-nadnercza.

Przedstawione przez Doktorantkę wnioski w pełni wynikają z uzyskanych analiz i odpowiadają celom rozprawy doktorskiej.

Wniosek 1. i 2. skróciłabym do

1.Monitorowanie zmian stężenia kortyzolu w ślinie wydaje się przydatnym i obiektywnym parametrem do oceny natężenia bólu proceduralnego u noworodków hospitalizowanych w OIT podczas najbardziej bolesnych procedur, czyli tych przebiegających z uszkodzeniem tkanek.

2. Ocena natężenia bólu przy pomocy zmian stężeń kortyzolu jest skorelowana z wartościami uzyskanymi stosując skalę NIPS.

Wniosek 3. napisałabym

3. Ocena kortyzolu w ślinie może być stosowana do oceny skuteczności interwencji przeciwbólowych u noworodków.

Wniosek 4.

4. Procedura przezklatkowego badania ultrasonograficznego płuc wywołuje istotne, krótkotrwałe zmiany parametrów życiowych u noworodków. Warto indywidualizować profilaktykę i leczenie przeciwbólowe u każdego pacjenta, w zależności od obserwowanych objawów dyskomfortu.

Wniosek 5.

5. Grupą wymagającą szczególnej uwagi są noworodki urodzone bardzo przedwcześnie, reakcje fizjologiczne pod wpływem usg ulegają zaburzeniom trwających najdłużej.

Wniosek 6. również skróciłabym

6. Pomimo znacznej ekspozycji na ból czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u noworodków hospitalizowanych w OIT mierzona przy pomocy stężenia kortyzolu w ślinie nie jest istotnie zaburzona.

Z obowiązku Recenzenta muszę zadać kilka pytań. Czy wszystkie noworodki leczone w OIT maja monitorowane dolegliwości bólowe metodą NIPS? Czy w oddziale jest opracowany standard monitorowania, profilaktyki i leczenia bólu u noworodków? Czy wykonując rutynowe procedury stosowane są niefarmakologiczne metody łagodzenia dyskomfortu, jeżeli tak to jakie? Doktorantka napisała, że oceniła korelację ilości procedur bólowych ze stężeniem kortyzolu w ślinie, jaka była największa ilość procedur, które procedury/zabiegi dominowały? Czy najmniejsze i najbardziej niedojrzałe noworodki hospitalizowane najdłużej, często kilka miesięcy, miały jednocześni najwięcej zabiegów i procedur medycznych? Czy te wartości były skorelowane z najwyższymi wartościami kortyzolu? W jaki sposób przygotowywany jest noworodek do badania przezklatkowego usg płuc?

Przedstawione prace są cyklem publikacji i stanowią spójną przekrojową analizę obejmującą wybrane oraz jednocześnie całkowicie nowatorskie zagadnienia, dotyczące analizy procesów fizjologicznych i reakcji behawioralnych podczas wykonywania najczęstszych procedur - pobierania krwi i zmiany pieluchy oraz przezklatkowego usg płuc u noworodków. Szczególnie ważna jest przydatność oceny stężenia kortyzolu w ślinie zarówno u noworodków donoszonych, jak również urodzonych przedwcześnie. Zwrócono uwagę na diagnostyczne znaczenie powtarzanych pomiarów, zwłaszcza porannych dla oceny osi przysadka-podwzgórze-nadnercza niż pojedynczych oznaczeń.

Rozprawa doktorska lek. M. Olszewskiej to wartościowe opracowanie naukowe, dostarczające nowych dla wiedzy klinicznej danych, które uzasadniają konieczność kontynuacji badań w tym zakresie. Podsumowując stwierdzam, że drobne uwagi krytyczne i pytania nie mają wpływu na ocenę przedstawionej mi do recenzji pracy. Doktorantka w pełni odpowiedziała na zagadnienia postawione w celu pracy i wykazała się dużą wiedzą kliniczną i teoretyczną w temacie badania. Wszystkie prace będące podstawą rozprawy zostały poddane ocenie przez niezależnych recenzentów w procesie publikacji, uzyskały pozytywne recenzje, dlatego ich wartość merytoryczna nie podlega dyskusji i dodatkowej ocenie.

Rozprawa doktorska lek. Marty Olszewskiej, pt.: „Nowe metody monitorowania bólu i jego następstw u noworodków" odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauk o zdrowiu oraz spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowyc i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 póz. 1789 z późniejszymi zmianami).

Mam zatem zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie lek. M. Olszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEONATOLOGII
kierownik
prof. dr hab. med. Barbara Królak-Olejnik