

OPONENTURA

Disertační práce

FERTILITA U IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ

MUDr. Martina Pintérová Kolesárová

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
katedra interních oborů**

autor:

**doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc
Interní – hepatogastroenterologická klinika
Lékařské fakulty
Masarykovy Univerzity Brno**

Práce je zaměřena k aktuální problematice v oblasti idiopatických střevních zánětů – totiž otázce fertility pacientů s Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou. Téma je v gastroenterologické literatuře poměrně frekventované, vesměs zaměřené k dílčím problémům. Z autorčina pojetí při formulaci cílů práce jasně vyplývá snaha o maximální komplexnost, zřejmá hlavně ze zakomponování psychosomatické složky. To samozřejmě kladlo vysoké nároky za kvalitu metodického zpracování. Přes takto široké pojetí problematiky dospěla autorka k jasně formulovaným závěrům. Literatura byla vybrána velmi cíleně k tématu, počet 71 citací svědčí pro jejich neformální zpracování. Text doplňuje dotazník pro pacienty, 42 tabulek a 6 grafů.

K vlastnímu textu mám následující připomínky:

- **Obsah**

Autorka rozdělila text do 11. kapitol, přičemž vlastní text práce zahrnuje sedm kapitol na 71 stranách textu. Některé z nich svým rozsahem a strukturou zasluhovaly další členění, např. kapitola 5. *Výsledky*. Má totiž 41 stran rozdělených na 14 dalších podkapitol a ty se ještě dále člení. Strukturování se tak stávalo místy nepřehledné a vyhledávání jednotlivých položek obtížnější. Oceňuji pozitivně, jakým způsobem autorka text rozdělila do logicky optimálních tří skupin: na problematiku společnou oběma pohlavím (o čtyřech položkách) a každému pohlaví zvlášť. Samozřejmě v případě ženského pohlaví je text nejobsáhlejší a má základní podkapitoly od plánování rodičovství, před početí, průběh těhotenství, porod, šestinedělí až ke kojení. Protože každá ze jmenovaných položek je dále ještě v textu rozvíjena, domnívám se, že pro vyhledávání jednotlivých výsledků by ještě podrobnější členění mohlo být přínosné. Autorka zpracovává velmi rozsáhlý materiál, který vyžaduje pevnou strukturovanost.

- **2. Literární přehled, Idiopatický střevní zánět jako psychosomatické onemocnění, ovlivnění kvality sexuálního života**

Velmi oceňuji zařazení této kapitoly jako úvodní. Dovolil jsem si k původní verzi práci navrhnout zmínku prací, které se zabývaly vlivem IBD na psychiku. Engström a Lindquist již v roce 1991 (*Acta Ped Scand* 1991,80:640-647) konstatovali, že u dětských nebo adolescentních nemocných s IBD se vyskytují úzkostné stavy a deprese v 60% ve srovnání s 15% u zdravých kontrol. Důležitým faktorem narušení kvality života a potažmo pocitů sebevědomí je také možnost vykonávání své profese, resp. zaměstnání. V starších studiích Sörensen (*Gut* 1987,28:382-385) a Wyke (*International Disability Studies* 1988,10:176-179) upozornili, že 21% pacientů s IBD bylo nuceno změnit zaměstnání v souvislosti s chorobou a 1% dokonce nemohlo vykonávat své povolání. Awadova studie (*Brit J Surg* 1993,80:252-253) pak konstatovala, že IBD zásadně naruší život nemocných ve 12-21%, mírně pak ve 34-37%. Autorka tvořivě zakomponovala tyto návrhy do nového textu včetně citací (literatura č.24,62) stejně jako Kohlerovu práci (literatura č.37), která dokumentuje psychosociální a sexuální dopady nemocí, jejich průběhu a komplikací.

- **2. Literární přehled, Fertilita u pacientů s idiopatickým střevním zánětem – Fertilita mužů s ulcerózní kolitidou**

Na str.7 a 8 autorka detailně rozvedla možné dopady léků na mužskou potenci, opřené o dostatečné literární zázemí, zohlednila také nejednotnost názorů na rizika spojená s užíváním thiopurinů (literatura č.1,58).

- **3. Cíle práce**

Cíle práce jsou zřetelně formulovány do pěti otázek, přičemž první tři jsou určeny pro ženy, čtvrtá pro muže a poslední pro obě pohlaví. Tímto rozdělením se usnadnila orientace v kapitole 5. *Výsledky*, kde specificky mužů se týkají pouze 4 podkapitoly (*Strach*

z rodičovství a počet vlastních dětí – muži, Délka potřebná k počtí partnerky pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou vztahená k lokalizaci a formě, Vliv předchozí břišní či pánevní operace pacienta – muže s idiopatickým střevním zánětem na délku potřebnou k počtí pacientky, Počet dětí vzhledem ke stanovení diagnózy střevního onemocnění).

- **4.Soubor a metodika**

V úvodní části této kapitoly na str.14 zmiňuje autorka dotazník pro pacienty, který je uveden v příloze na str.72-77. V tomto dotazníku jsou otázky 1-5 a dále pak 38-41 určené oběma pohlavím, pouze pro muže jsou určeny otázky 32-37, zatímco zbytek otázek je určen pacientkám. V dotazníku se mi jeví poněkud nejasná položka č.32: „Pro muže: vlastní děti a vztah k onemocnění – ano – ne.“ Patrně je tím míněn dotaz, zda má pacient vlastní děti z období, kdy se již léčil pro IBD. Pro laika mi však připadá citovaná formulace nepřesná, připouštějící více výkladů, např.zda děti dotazovaného netrpí IBD.

- **4.Soubor a metodika, Stanovení diagnózy, lokalizace a chování onemocnění**

Autorka na str.14 použila pro CD i UC obvyklých klasifikací vídeňské resp.montrealské, což považuji za vhodnou korekci původního textu hlavně z hlediska interpretace výsledků i předpokládaných publikačních výstupů. V nadpisu kapitoly považuji za dostatečný zvolený termín „Stanovení diagnózy“, protože pojem lokalizace je součástí diagnostických kritérií, u CD sem patří do jisté míry i pojem „chování onemocnění“.

- **4.Soubor a metodika, Klinické a laboratorní údaje**

Na str.14 uvádí autorka, že „...Relaps onemocnění byl hodnocen pomocí dotazníku...“. Předpokládám však, že autorka měla na mysli určité položky dotazníku, např.č.17, kde je pokládána otázka, zda onemocnění bylo v době počtí dítěte aktivní. Dalším kritériem hodnocení byly laboratorní zánětlivé ukazatele. Autorka připojuje faktickou poznámku, že retrospektivní studie neumožnila použití jiných objektivních kritérií aktivity nemoci např.v podobě různých indexů. To sice poněkud komplikuje hodnotu získaných výsledků, nicméně autorka tuto skutečnost dále neopomněla zdůraznit.

- **5.Výsledky, Demografická data**

Z hlediska výsledků práce a jejich hodnocení je velmi příznivý fakt, že 72% pacientek onemocnělo IBD před prvním těhotenstvím, což jistě zvyšuje výtěžnost zpracovaných dat.

- **5.Výsledky, Plánování rodičovství**

Na str.28 se autorka zmiňuje o vztahu plánování těhotenství a aktivity onemocnění. Skupina pacientek, které otěhotněly v aktivní fázi choroby, ať již plánovaně (26%) či neplánovaně (16%) je natolik rozsáhlá (celkem 42%), že považuji za vhodné věnovat se podrobněji otázce jak byla aktivita nemoci (včetně relapsu) hodnocena (viz připomínky ke kapitole *4.Soubor a metodika, Klinické a laboratorní údaje*).

- **5.Výsledky, Doba potřebná k otěhotnění vztahená ke stanovení diagnózy pacientek s idiopatickým střevním zánětem**

Autorka, jak je patrné z tabulek 10-17, zvolila tříměsíční intervaly pro hodnocení doby potřebné k realizaci plánované gravidity a to až do 18 měsíců a více. Jsou tyto intervaly součástí standardních hodnotících kritérií v gynekologii nebo byla zvolena na základě vlastní rozvahy? Pro interpretaci získaných údajů by bylo zajímavé vědět, zda plánované těhotenství proběhlo spontánně či za účasti gynekologické terapie.

- **5.Výsledky, Průběh vlastního těhotenství – Aktivita onemocnění u prvního (druhého, třetího) těhotenství**

K analýze metodiky hodnocení aktivity jsem se již vyjádřil. Na str.35 je uvedeno, že u 8% pacientek došlo k aktivaci nemoci v průběhu těhotenství, naopak u jedné nemocné s CD došlo

během gravidity k nástupu remise. Nebyl tento vývoj ovlivněn farmakoterapií? Přesněji non-compliance se záměrným vysazením léčby před těhotenstvím?

- **6.Diskuse, Menstruace a změny menstruačního cyklu**

V této podkapitole autorka konstatuje na str.60, že „... V relapsu se však nepravidelnosti cyklu objevovaly signifikantně častěji než v remisi onemocnění...“. Autorka tuto skutečnost pečlivě komentuje literárními citacemi (literatura č.35,68), které mezi aktivitou nemoci a poruchami menstruačního cyklu nenalezly žádný vztah. Výsledek vlastní práce vidí v širších souvislostech – možných vlivech stavu nutrice či farmakoterapie kortikosteroidy, které hodnoceny nebyly.

- **6.Diskuse, Aktivita onemocnění v průběhu těhotenství**

Na str.64 autorka uvádí, že 15% pacientek se dostalo v průběhu gravidity do relapsu, které nastávaly především v průběhu prvního trimestru gravidity, což koresponduje se zkušenostmi Khosliho (literatura č.36). Také tato skutečnost nepřímou vede k úvaze o cíleném redukování či dokonce vysazení farmakoterapie z obavy před nežádoucími účinky poté, co pacientka zjistila, že je gravidní. Bylo by zajímavé analyzovat, zda se u těchto pacientem nejednalo především o vysazení thiopurinů s následným odezněním jejich efektivity do 3 měsíců (i když konsensus rizika relapsu hovoří o mediánu 18 měsíců, ten se ovšem netýká těhotných pacientek). Jestliže naopak ve 3.trimestru se objevily případy nástupu remise, jak autorka rovněž uvádí, vzniká otázka, zda se tato remise dostavila spontánně či vlivem zahájené léčby. Je zřejmé, že autorka si byla vědoma této skutečnosti, když podotýká, že farmakoterapie v průběhu těhotenství vzhledem k retrospektivnosti studie nemohla být objektivně vyhodnocena.

- **7.Závěry, Představuje pro ženy idiopatický střevní zánět (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) negativní faktor pro fertilitu (početí, gravidita, porod, šestinedělí) ?**

Na str.70 se celkem 10 závěrů vztahuje k problematice aktivity onemocnění. Na tuto skutečnost se vztahuje problém hodnocení aktivity obou onemocnění, což autorka zřetelně konstatovala v kapitole 4.*Soubor a metodika, Klinické a laboratorní údaje*. Z tohoto hlediska je nutné na závěry vyvozené z výsledků pohlížet, což však nesnižuje jejich výpovědní hodnotu a je podnětem k dalšímu, optimálně již prospektivnímu, zkoumání získaných výsledků.

- **7.Závěry, Ovlivnilo těhotenství pozitivně průběh ulcerózní kolitidy či negativně průběh Crohnovy choroby?**

Na základě získaných výsledků vyslovuje autorka domněnku, že těhotenství další průběh IBD „spíše zhoršuje“. Toto konstatování se objektivně může opírat o počty relapsů v průběhu prvního, druhého a třetího těhotenství. Na základě skutečností, na které upozorňuji v analýze kapitoly 5.*Výsledky, Průběh vlastního těhotenství – Aktivita onemocnění u prvního (druhého, třetího) těhotenství* a dále kapitoly 5.*Výsledky, Průběh vlastního těhotenství – Aktivita onemocnění u prvního (druhého, třetího) těhotenství* by bylo optimální zohlednit popřípadě analyzovat možnou spoluúčast modifikace farmakoterapie pacientkou, což ovšem v retrospektivní studii nebylo možné. Pokud by se totiž potvrdila redukce léčby z důvodů obav z jejich nežádoucích účinků na plod, pak ovšem nelze vyvodit závěr, že chorobu zhoršuje samotný průběh těhotenství. Autorka si je vědoma tohoto rizika, což potvrzuje formulace „...Hodnocení subjektivně pacientkami, těhotenství spíše zhoršuje...“ na str.71.

SOUHRNNÉ HODNOCENÍ

Autorka pro svou disertační práci zvolila aktuální téma fertility u pacientů s IBD. Rozsáhlý soubor byl zpracován retrospektivně, což vytváří logicky úskalí v interpretaci získaných výsledků a klade nároky na jejich zpracování.

Množství zpracovaného materiálu bylo přehledně rozděleno do kapitol, přesto však orientace v některých částech textu hlavně v kapitole 5. Výsledky, b) hodnocení ženského pohlaví je náročná.

Při formulaci cílů práce je byly otázky přehledně rozděleny na společné pro obě pohlaví a určené zvláště mužům a ženám. Tato linie je dále sledována přes výsledky až k závěrům práce. V metodice byla využity standartní klasifikace CD a UC, což zpřehlednilo hodnocení získaných výsledků. Dotazník by měl preferovat v některých bodech přesnější formulace pro pacienta – laika, aby nehrozilo riziko dezinterpretace při hodnocení odpovědí.

Ve výsledcích představuje výrazný handicap subjektivní hodnocení údajů o aktivitě nemoci v době těhotenství. Stejně tak nelze v retrospektivní studii upřesnit, zda během gravidity nedošlo ke změnám farmakoterapie, hlavně ze strany pacientek a to z obavy před nežádoucími účinky. Tyto změny totiž mohou mít následný vliv na aktivitu nemoci a mohly by tak vést ke zkresleným závěrům o vlivu samotného těhotenství. Této skutečnosti si je autorka vědoma a nevnímám ji jako nedostatek práce, ale podnět k dalšímu výzkumu zvolené problematiky.

Závěry disertační práce považuji za jasně formulované, zaměřené k pohledu klinické praxe.

Práce je dle mého názoru dokladem schopnosti samostatného vědeckého myšlení a opravňuje k udělení titulu PhD.

V Brně 10.5.2009

doc.MUDr.V.Zbořil,CSc