

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz  
Kierownik Kliniki Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklonego  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin 09.07.2020

## OCENA

**rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Doroty Marii Kaczmarek pt.:**  
**„Zmiana refrakcji układu optycznego oka w przebiegu leczenia obrzęku**  
**siatkówki centralnej wywołanego wysiękową postacią zwyrodnienia plamki**  
**związanego z wiekiem”**

**Promotor: Dr hab. n. med. Anna Turno - Kręcicka**

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. Age Related Macular Degeneration AMD) jest najczęstszą przyczyną utraty widzenia centralnego wśród osób powyżej 50 roku życia w krajach wysoko rozwiniętych. Częstość występowania AMD wzrasta wraz z wiekiem: w przedziale wiekowym pomiędzy 52 a 64 r.ż. dotyczy 1,6% populacji, powyżej 75 r.ż. – 29%, a w przypadku osób powyżej 90 r.ż. aż 2/3 populacji jest zagrożone AMD. Szacuje się, że na świecie dotkniętych tym schorzeniem jest około 50 mln ludzi, a w Polsce ponad 1 mln. Postać sucha charakteryzuje się postępującym zanikiem fotoreceptorów, nabłonka barwnikowego i choriokapilar i ujawnia się stopniowym pogorszeniem ostrości widzenia. Wysiękowa postać AMD (wAMD) powodowana jest przez neowaskularyzację naczyńkową, a związana z tym procesem destrukcja centralnej części siatkówki prowadzi szybko do postępującej utraty widzenia. Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat wprowadzono różne, nowe terapie wilgotnej postaci AMD, jednak wciąż nie mamy skutecznej metody leczenia tego schorzenia. Przełomem w leczeniu wilgotnej postaci AMD stało się zastosowanie preparatów anty – VEGF. W Polsce znacznie większa dostępność tej terapii jest możliwa od czasu wprowadzenia przed kilku laty programu lekowego leczenia wAMD. W literaturze znajduje się wiele prac dotyczących schematów leczenia i jego skuteczności, a także oceniających komfort życia pacjentów z AMD. Powstaje pytanie czy możemy w jakiś dodatkowy sposób poprawić ten komfort życia, szczególnie w grupie pacjentów z wysiękową postacią AMD? Czy i w którym momencie leczenia iniekcjami anty - VEGF należy ocenić refrakcję i skorygować dotychczasową korekcję okularową pacjenta.

Mając powyższe aspekty na względzie należy przyjąć z uznaniem podjęcia się przez lek. med. Dorotę Kaczmarek próby oceny wpływu leczenia preparatami anty – VEGF, na spadek grubości centralnej części siatkówki ( CRT ), a co za tym idzie na zmianę refrakcji oka.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy 121 stron i składa się z 11 części: wstępu, celu pracy, materiału i metod badania, wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim, streszczenia w języku angielskim, wykazu skrótów, spisu rysunków i tabel i piśmiennictwa. Praca jest ilustrowana 20 rycinami oraz 26 tabelami. Dysertacja zawiera 127 pozycji prawidłowo dobranego oraz aktualnego piśmiennictwa.

We wstępie ( 45 stron ) Doktorantka w sposób bardzo szczegółowy przedstawia zagadnienia związane z tematem jej pracy. Kolejno omawia epidemiologię, metody diagnostyki i monitorowania obrzęku plamki, a także leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Dalsza część wstępu poświęcona jest zagadnieniom, które są przedmiotem dysertacji a mianowicie refrakcji układu optycznego gałki ocznej i jej roli w procedurze badania okulistycznego, technikom pomiaru centralnej grubości siatkówki, a także znaczeniu ostrości wzroku dla funkcjonowania pacjenta. W ostatniej części wstępu Doktorantka omawia zagadnienia korekcji oraz możliwości stosowania pomocy optycznych. Wstęp stanowi bardzo dobre wprowadzenie do tematu badań własnych Autorki, aczkolwiek wydają się, że w stosunku do objętości całej pracy powinien być nieco skrócony.

Następnie Doktorantka przedstawia cel pracy, składający się z 3 części:

1. Ocena wybranych czynników wpływających na ostrość wzroku u pacjentów z AMD poddanych terapii anty – VEGF
2. Określenie, czy spadek CRT w przypadku leczenia preparatami anty – VEGF u pacjentów z wysiękową postacią AMD jest istotną statystycznie zmianą refrakcji
3. Konfrontacja wyników zmian refrakcji z potrzebą doboru korekcji okularowej u pacjentów z wAMD.

W rozdziale Materiał i metody ( 10 stron ) Doktorantka charakteryzuje grupy badanych chorych oraz przedstawia dokładnie metodykę badań. Badaną grupę stanowiło 62 pacjentów ( 120 oczu) z wAMD, leczonych w Ośrodku Okulistyki Klinicznej Spektrum we Wrocławiu. Retrospektywnie poddano ocenie wyniki następujących badań: refrakcja mierzona autorefraktometrem, zapisywana w postaci ekwiwalentu sferycznego, najlepsza skorygowana ostrość wzroku mierzona na tablicach ETDRS, centralna grubość siatkówki mierzona przy użyciu OCT oraz korelacja zmian tych parametrów z zastosowanym leczeniem. Wyniki dla 3 grup pacjentów : leczonych anty – VEGF, nieleczonych i zdrowych poddano analizie statystycznej.

W rozdziale wyniki ( 31 stron) Doktorantka w sposób niezwykle szczegółowy analizuje wybrane do oceny parametry. W rozkładzie stanów refrakcyjnych oczu zarówno w grupie leczonych jak nie leczonych, nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany w ostatnim punkcie kontrolnym. W badaniu refrakcji zapisywanej w postaci ekwiwalentu sferycznego brak było istotnej statystycznie różnicy między grupą leczonych a nieleczonych w badaniu wyjściowym, a także przy porównaniu początkowego i końcowego punktu kontrolnego dla obu grup. Jeśli weźmiemy pod uwagę średnie wartości CRT i średnie wartości BCVA w oczach leczonych to różnice w badaniu wyjściowym i końcowym były istotne statystycznie. W grupie nieleczonych nie stwierdzono istotności statystycznej. Mimo zmiany wartości CRT w przebiegu leczenia, refrakcja nie uległa istotnie statystycznym zmianom. W rozdziale wyniki Doktorantka przedstawia także wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy okulistów i rezydentów, z której wynika iż większość opóźnia dobór korekcji okularowej u pacjentów z wAMD w trakcie leczenia, do czasu remisji obrzęku plamki.

W kolejnym rozdziale Dyskusja ( 8 stron) Doktorantka w zwięzły sposób przedstawia dane z literatury na temat schorzeń siatkówki, w których dochodzi do przesunięcia refrakcji w stronę nadwzroczności, a także przytacza przykłady kiedy pomimo zmian CRT, refrakcja pozostawała stabilna. Ważnym aspektem dyskusji jest omówienie różnicy w pomiarach długości gałki ocznej w zależności od stosowanych w tym celu urządzeń: (IOL Master ) wykorzystujący częściową koherentną interferometrię oraz kontaktową ultrasonografię ( USG ). Zwraca także uwagę na zmiany refrakcji wraz z wiekiem badanych. W ostatniej części dyskusji Autorka omawia generalny problem wyrównywania wad refrakcji u osób w podeszłym wieku

Na zakończenie Doktorantka sformułowała 5 wniosków:

1. Leczenie wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem wpływa na zmianę CRT oraz na ostrość wzroku.
2. Zmniejszenie centralnej grubości siatkówki jest pozytywnie skorelowane z poprawą ostrości widzenia.
3. Zmiana centralnej grubości siatkówki nie ma wpływu na refrakcję sferyczną ani na ekwiwalent sferyczny
4. Większość lekarzy okulistów jest przekonana, iż leczenie wAMD / zmiana CRT ma wpływ na refrakcję u danego pacjenta, w związku z czym opóźnia przepisanie korekcji i/lub pomocy optycznych: ponad 80% leczących czeka na stabilizację w przebiegu leczenia, a tylko ok.17% przepisuje korekcje zaraz po uzyskaniu stabilizacji.

5. Ponieważ brak jest związku między CRT a refrakcją u pacjentów z wAMD, przepisanie korekcji i /lub pomocy optycznych może odbywać się na każdym etapie leczenia.

Podsumowując chciałbym zwrócić uwagę, iż Doktorantka podjęła się realizacji ciekawego, mało opisanego w literaturze tematu potencjalnych zmian refrakcji u pacjentów z wilgotną postacią AMD leczonych doszkliskowymi iniekcjami preparatów anty – VEGF. Zwróciło moją uwagę zdanie zawarte w dyskusji, iż inspiracją dla Autorki była praca innych autorów analizująca to zagadnienie w grupie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki, gdzie jak wiadomo, również dochodzi do wzrostu CRT, a w miarę leczenia do jego spadku. Mogła więc przypuszczać, że podobnie może być u pacjentów z wAMD, ale żeby to wiedzieć, trzeba przeprowadzić naukową analizę. I tak też się stało. Wybór tematu badań, a także protokół badania i jego realizacja zasługują na uznanie. Najważniejszym wnioskiem z przeprowadzonego badania jest wniosek nr. 3 „Zmiana centralnej grubości siatkówki nie ma wpływu na refrakcję sferyczną ani na ekwiwalent sferyczny”, który stanowi bardzo cenną informację praktyczną dla lekarzy okulistów.

Oceniając bardzo dobrze przygotowaną przez Doktorantkę pracę, muszę podzielić się pewnymi uwagami.

Wydaje się, że zastąpienie w tytule pracy słowa „zmiana refrakcji” na „ocena refrakcji” byłoby bardziej odpowiednie, zwłaszcza, że faktycznie w wynikach badania nie obserwowaliśmy zmiany refrakcji. Sama Doktorantka zwraca uwagę na fakt, iż „do słabych stron badania należy zaliczyć brak podziału pacjentów ze względu na morfologię obrzęku plamki”, co mogłoby dać odpowiedź, czy uniesienie nabłonka barwnikowego ma wpływ na długość gałki ocznej i na zmianę refrakcji. Podzielając tę opinię Autorki, chciałbym zasugerować, że może stać się to punktem wyjściowym do kontynuacji badań, z podziałem na bardziej jednorodne grupy pacjentów. Kolejnym zastrzeżeniem jest brak informacji w rozdziale Materiał i metody, na temat ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy rezydentów i okulistów, a jej wyniki zostały przedstawione w rozdziale Wyniki. Sama ankieta wydaje mi się ciekawym pomysłem, jednak uważam, że na podstawie sformułowanego pytania nr.1 nie można wyciągnąć wniosku nr. 4 bowiem pytanie nie dotyczy „zmiany refrakcji” a „uzyskania stabilizacji/remisji obrzęku plamki” co dla lekarzy praktyków nie jest jednoznaczne i tym samym nie można tak zinterpretować odpowiedzi lekarzy jak przedstawia to wniosek nr. 4. Ankieta jednakowoż dostarcza nam cennych informacji na postawione w niej 2 pytania i odpowiedzi udzielone przez lekarzy praktyków, iż korekcja okularowa jest przez nich korygowana po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego.

Na zakończenie, bardzo wysoko oceniam niezwykłą staranność w przygotowaniu manuskryptu zarówno pod względem merytorycznym, duża ilość tabel i rycin czyni go bardzo przejrzystym i ułatwia czytanie, a także redakcyjnym, praca napisana jest praktycznie bezbłędnie. Drobne błędy, które wymagają poprawienia przed oddaniem manuskryptu do druku to:  
Str. 23 – skrót AF, a powinno być FA od ang. Fluorescein angiography  
Str. 68 – brakuje słowa „wiek”, powinno być „średni wiek pacjentów”  
Sugerowałbym także oznaczyć strzałkami i opisać zmiany morfologiczne widoczne na rycinach na stronach 54, 55 i 56 co pozwoliłoby skorzystać z nich w pełni osobom bez dużej wiedzy w interpretacji obrazów, OCT, FA i angioOCT.

Całość recenzowanej pracy oceniam bardzo wysoko, a jej konstrukcja świadczy, że Doktorantka potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy i wykazuje się dużą wiedzą. Monografia stanowi ważny wkład do literatury, ponieważ ilość prac analizująca problem podjęty przez Doktorantkę jest wciąż znikoma.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)

Wobec powyższego, przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Doroty Marii Kaczmarek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

