Prof. dr hab. n .med. Mirosława Grałek
Oddział Okulistyki Dziecięcej
Uniwersyteckie Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej
SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM
w Łodzi 91-738 Łódź ul. Sporna 36/50

Łódź, dnia 18. 01.2022 r.

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek Beaty Chrzanowskiej- Grendy pt.'' Ocena morfologii plamki siatkówki oraz tarczy nerwu wzrokowego u dzieci z przebytą retinopatią wcześniaków za pomocą optycznej koherentnej tomografii wysokiej rozdzielczości'' wykonanej w Klinice Okulistyki Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, kierowanej przez Prof. dr hab. n. med. Alinę Bakunowicz Łazarczyk, która jest promotorem rozprawy.

Problemy okulistyczne dzieci urodzonych przedwcześnie są niezmiennie aktualne, mimo bardzo dużych postępów, szczególnie w ostatnich latach, w dziedzinie neonatologii i okulistyki. Najbardziej racjonalne działania, wzrost opieki medycznej nad kobietą ciężarną nie są w stanie wyeliminować porodów przed wyznaczonym terminem. Rosnący specjalistyczny nadzór nad dzieckiem-wcześniakiem, sprzyja utrzymaniu przy życiu noworodków skrajnie niedojrzałych, w wieku ciążowym 24-26 Hbd, z niewiarygodnie niską urodzeniową masą ciała 550 g -620g lub starszych. Paradoksalnie, coraz doskonalsze metody diagnostycznie i lecznicze sprzyjają, wystąpieniu różnych ciężkich powikłań wielonarządowych, u tych niekiedy bardzo niedojrzałych wcześniaków. Wcześniactwo predysponuje także do rozwoju zaburzeń w układzie wzrokowym. Wśród komplikacji okulistycznych, szczególnie niebezpieczna jest retinopatia wcześniaków (ang. retinopathy of prematurity ROP). Retinopatia wcześniaków jest definiowana jako naczyniopochodna choroba niedojrzałej siatkówki u dzieci urodzonych przedwcześnie, która może powodować różne, ciężkie zmiany w narządzie wzroku, łącznie z całkowitym odwarstwieniem siatkówki, skutkującym utratą widzenia. Rocznie na całym świecie z powodu ROP traci wzrok

kilkadziesiąt tysięcy dzieci.

Podjęcie przez Doktorantkę trudnego i wartościowego tematu dotyczącego oceny morfologicznej plamki siatkówki i nerwu wzrokowego, u dzieci urodzonych przedwcześnie, jest bardzo inspirującym zadaniem naukowym, zarówno w aspekcie poznawczym jak i wartości klinicznej. W przygotowaniu i opracowaniu założonego celu, Doktorantka mając odpowiednią wiedzę i przygotowanie, posłużyła się nowoczesnymi metodami badawczymi, stosując aparaturę diagnostyczną najnowszej generacji i wykazując umiejętność korzystania z posiadanego w dyspozycji warsztatu pracy. Podjęty projekt naukowy Autorka realizowała efektywnie w kolejnych etapach rozprawy, opracowanej zgodnie z standardami wymaganymi w przygotowaniu rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy łącznie 74 strony druku i zawiera 9 rozdziałów, 6 z nich dotyczy zasadniczej części pracy. W jej treści zawarto także 9 rycin dokumentujących badania własne i sumarycznie IX tabel, wnikliwie opracowanych i istotnie dopełniających merytoryczną zawartość pracy. Odrębny rozdział zawiera 65 pozycji piśmiennictwa, które obejmują współczesne dane literaturowe, głównie anglojęzyczne, ale także krajowe piśmiennictwo. Merytoryczną treść pracy poprzedza spis treści i wykaz 25 użytych skrótów użytych w opracowaniu.

Wstęp zawiera wiedzę konieczną dla zrozumienia poruszanych tematów dotyczących ROP. Autorka wykazała w tej części pracy dużą znajomość problemów dotyczących wcześniactwa i retinopatii, przedstawiając tematyczne dane w oparciu o bogate piśmiennictwo. Sposób przekazania tej wiedzy jest zrozumiały dla czytającego, choć porusza trudne, specjalistyczne problemy. We wstępie Autorka, w pierwszej kolejności omawia patogenezę oraz czynniki rozwoju ROP, ze zwróceniem uwagi na kształtowanie się dołka siatkówki w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego i po urodzeniu. Jest to bardzo ważny element dla prawidłowego rozwoju widzenia u dzieci. Fragment wstępu poświęcony stresowi oksydacyjnemu i czynnikom

angiogenezy, odnosi się do ich wpływu na patogenezę ROP. W dalszym ciągu tego rozdziału, Doktorantka dokładnie opisuje czynniki ryzyka rozwoju ROP, występujące ze strony matki i noworodka, przedstawia możliwości spontanicznej regresji ROP lub jej progresji. Kolejne akapity dotyczą objawów i obrazu klinicznego, klasyfikacji fazy czynnej i regresji ROP, opracowanych zgodnie z obowiązującymi obecnie międzynarodowymi zasadami. Ostatnie strony tej części wstępu opisują diagnostykę i leczenie ROP, uwzględniając współcześnie stosowane kryteria rozpoznawcze (badanie okulistyczne z oftalmoskopią pośrednią, ultrasonografię gałek ocznych), a także wykorzystane w badaniach własnych, nowe i nowoczesne obrazowanie struktur siatkówki za pomocą optycznej koherentnej tomografii (ang. optical coherence tompgraphy OCT) oraz angiografię opartą na tej formie obrazowania (Angio-OCT). Autorka szczegółowo opisuje zasady działania tej aparatury i jej zalety. Obecnie ta cenna metoda, dobrze tolerowana, nieinwazyjna, wysoce powtarzalna, jest także z powodzeniem coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce zmian w obrębie siatkówki i przyległych struktur u niemowląt i małych dzieci. Autorka wyszczególnia też zasady stosowanych metod leczenia ROP, uwzględniając postępowanie z wykorzystaniem laseroterapii (wyjątkowo krioterapii), iniekcji doszklistkowych preparatów anty-VEGF oraz leczenia chirurgicznego (operacji odwarstwionej siatkówki i z zakresu chirurgii witreo-retinalnej). Podsumowując część teoretyczną pracy uważam, ze jest ona dowodem bardzo dobrego przygotowania teoretycznego Doktorantki do prowadzenie badań własnych, umiejętnego wykorzystania posiadanej wiedzy i odpowiednich narzędzi w realizowaniu zaplanowanego wyzwania naukowego.

Badania własne, obejmujące założenia i cele pracy, materiał i metodykę, wyniki, dyskusję, wnioski, są zawarte w następnej, odrębnej części rozprawy. Jest ona zakończona rozdziałami, w których umieszczona jest bibliografia oraz streszczenie pracy w języku polskim i angielskim.

Założenia podjętej pracy podkreślają znaczną wartość oceny struktury morfologicznej siatkówki u dzieci urodzonych przedwcześnie, z rozpoznaną i leczoną retinopatią wcześniaków lub, u których doszło do samoistnej regresji ROP. Odnoszą się też do możliwości długoterminowej obserwacje zaistniałych zamian siatkówkowych u starszych dzieci, po przebytej chorobie.

Dwa zasadnicze cele pracy zostały sprecyzowane jasno i zwięźle. Skupiają się one na określeniu korelacji pomiędzy danymi, uzyskanymi z wywiadu dotyczącego przebiegu ciąży, porodu, stanu okulistycznego, w tym oceny struktury morfologicznej wraz z biometrią plamki i tarczy nerwu wzrokowego. Pierwszy cel pracy uwzględniał te parametry u dzieci z ROP, u których doszło do samoistnej regresji choroby lub, które były poddane laseroterapii siatkówki laserem diodowym. Drugim celem było porównanie uzyskanych parametrów siatkówkowych z tymi samymi wskaźnikami odnoszącymi się do grupy referencyjnej- dzieci zdrowych, urodzonych w terminie porodu.

Materiał do badań stanowiły dane dotyczące dzieci objętych opieką Poradni i Klinki Okulistyki Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w latach 2016-2019. Analizie poddano szczegółowe dane dotyczące warunków demograficznych, dokumentację obejmującą przebieg ciąży, porodu, postępowania okołoporodowego, zdrowia noworodka, wymagane działania profilaktyczne i terapeutyczne. Badania miały charakter prospektywny. Kryteria włączenia do badań i z nich wykluczające zostały zastosowane prawidłowo. Badaniami objęto 68 dzieci urodzonych przedwcześnie, które zintegrowano w grupie B (52,94% chłopców i 47,06% dziewczynek), podzielonej na dwie podgrupy: B1- z samoistną progresją ROP, w której było 38 dzieci (76 oczu), średnia wieku w tej podgrupie wynosiła 9,84± 1,75 lat i podgrupę B 2- po laseroterapii siatkówki i regresji choroby w wyniku leczenia, w której było 30 pacjentów (60 oczu) dzieci, średnia wieku w podgrupie wynosiła 9,27 ±1,01 lat, Grupę referencyjną utworzyło 48 dzieci w wieku 10,0±1,33 lat, urodzonych

w terminie porodu, ogólnie zdrowych, bez zmian w narządzie wzroku. Rozkład wieku i płci badanych grup był podobny i porównywalny. Charakterystyka poszczególnych grup została przeprowadzona wnikliwie, z uwzględnieniem wieku i płci badanych. Uzyskane dane przedstawiono w dobrze skonstruowanych, kolejnych tabelach (I-IV). Liczebność badanych grup dzieci była wystarczająca do dalszej oceny statystycznej.

U wszystkich dzieci przeprowadzono kompleksowe badania okulistyczne, uwzględniające najlepiej skorygowaną ostrość wzroku, stan refrakcji, pomiary tonometryczne, ocenę przedniego segmentu gałki ocznej i dna oczu za pomocą oftalmoskopii pośredniej. Badania morfometryczne OCT plamki i tarczy nerwu wzrokowego wykonano przy użyciu aparatu SLO/OCT Spectralis f. Heidelberg. Do pomiarów parametrów plamkowych zastosowano odpowiednio zmodyfikowane oprogramowanie OCT. Ilościowej ocenie podlegały następujące parametry: całkowita grubość okołotarczowych włókien nerwowych siatkówki (TotalRNFL) [μm], całkowita grubość plamki (TVM) [mm^3], centralna grubość siatkówki w dołku (CFT) [μm], grubość siatkówki w strefie okołodołkowej (ParaFT) [μm[, grubość siatkówki w strefie pozadołkowej (Peri FT) [μm], poddołkowa grubość naczyniówki (CHORT) [μm]. Otrzymane wyniki Doktorantka poddała wnikliwej analizie statystycznej. Do tej przeprowadzenia wykorzystano testy statystyczne odpowiednie do badanych parametrów. Za poziom istotności przyjęto α=0,05, a analizę przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu Statistica 13.3.

Wyniki są efektem dobrze przeprowadzonej kwalifikacji do badań, zgodnym z założonymi celami, dokładnym przeprowadzeniem tychże, z oceną morfobiometryczną plamki i tarczy nerwu wzrokowego włącznie. Wnikliwe ich opracowanie obejmujące wszystkie oceniane parametry pozwoliło na dalszą wiarygodną analizę danych uzyskanych przez Doktorantkę w toku realizowanej pracy. Uwzględniła ona porównanie wyników w grupie badanej (podgrupy B1 i B2) i grupie referencyjnej K i korelacje między nimi. Odnośne graficzne dane zawarto w kolejnych szczegółowo i wszechstronnie opracowanych tabelach (V-VIII i X, brak

tabeli numer IX). Tabele uzupełnia szeroki komentarz słowny do każdej z analizowanych wartości. Stwierdzone zależności dotyczące centralnej grubości dołka siatkówki, okolicy okołodołkowej, pozadołkowej, poddołkowej grubości naczyniówki w grupie badanej przedstawiono na rycinach 4.-7., również z odniesieniem opisowym. Dokumentacja fotograficzna badań własnych (Ryc.8.- 9.) demonstrująca skany stadiów rozwoju dołka plamki siatkówki u dzieci urodzonych przedwcześnie jest cennym uzupełnieniem wyników rozprawy.

Dyskusja przeprowadzona przez Doktorantkę jest bardzo ciekawa, wielowątkowa, interesująca merytorycznie, oparta o współczesną, bogatą literaturę obcojęzyczną. Autorka odnosi się do badań własnych i porównania uzyskanych wyników z pracami innych autorów, z zachowaniem rzeczowego dystansu do dyskutowanych zagadnień. Jak słusznie zauważa ...''Potrzebne są dalsze badania populacyjne prospektywne badania, aby dokładnie ocenić znaczenie kliniczne zmian w dołku, występujących u dzieci urodzonych przedwcześnie''... Autorka podkreśla też imponujący rozwój technik medycznych, aparatury specjalistycznej (i jej oprogramowania) pozwalającej na badanie struktur morfologicznych gałki ocznej. To ma znaczenie rokownicze zarówno dla potrzeb screeningu, monitorowania przebiegu ROP, leczenia i następstw tej choroby na czynność widzenia u dzieci. Dojrzała dyskusja przeprowadzona przez Doktorantkę w pełni oddaje Jej wszechstronne zainteresowanie tematem retinopatii wcześniaków i możliwościami wczesnej diagnozy nieprawidłowości centralnej części siatkówki, odpowiedzialnej za prawidłowy rozwój widzenia u dzieci. Ten fragment rozprawy potwierdza zdolności Doktorantki do samodzielnej pracy naukowej i umiejętnego wykorzystania zasobów posiadanej specjalistycznej wiedzy.

Wnioski, w liczbie pięciu, są jasno sformułowane i stanowią konsekwencję przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników. Wszystkie one mają dużą wartość poznawczą, wskazują na odmienności budowy histologicznej dołka siatkówki u dzieci

urodzonych przedwcześnie w porównaniu z dziećmi urodzonymi w terminie porodu. Należy także podkreślić możliwość ich wykorzystania praktycznego w sprawowaniu opieki okulistycznej nad dziećmi –wcześniakami.

Odnośnie piśmiennictwa, to 65 opozycji literaturowych obejmuje bieżącą wiedzę o omawianych przez Doktorantkę zagadnieniach, Piśmiennictwo, które Autorka przytacza jest dobrze dobrane i cytowane w treści pracy.

Streszczenie w języku polskim i angielskim, jest odpowiednio krótkie, ale treściwe i czytelne, oddaje wszystkie omawiane zagadnienia rozprawy.

Praca jest napisana poprawnym językiem i starannie opracowana edytorsko, choć Autorka nie ustrzegła się niewielkich potknięć redakcyjnych (np. przy pomocy w odniesieniu do rzeczy, zamiast za pomocą str. 16., str.26., ociągana zamiast osiągana str. 59., 70., tabela X powinna zgodnie z kolejnością mieć numer IX, jest tabl. VIII i po niej tabl. X., podołkowa zamiast poddołkowa str.68.).

Całościowo wysoko oceniam zawartość merytoryczną rozprawy, drobne uchybienia w treści pracy w niczym nie wpływają na nowatorski charakter przeprowadzonego przedsięwzięcia naukowego i wartego uznania efektu tej pracy. Jest to w mojej opinii bardzo dobrze przygotowane i opracowane zadanie badawcze. Wnosi ono nowe, oryginalne wartości naukowe, do trudnego i mało poznanego tematu, ma też duże znaczenie kliniczne. Prezentowana rozprawa należy do pierwszych w kraju i nielicznych w piśmiennictwie światowym opracowań, dotyczących możliwości diagnozowania na poziomie komórkowym zmian w siatkówce u dzieci urodzonych przedwcześnie z przebytą retinopatią wcześniaków i znaczenia rokowniczego stwierdzonych nieprawidłowości.

Recenzowana rozprawa doktorska lek. Beaty Chrzanowskiej- Grendy spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Uzasadnienie tej opinii zawarłam w treści recenzji.

Wobec powyższego mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o uznanie rozprawy doktorskiej lek. Beaty Chrzanowskiej- Grendy pt.: ''Ocena morfologii plamki siatkówki oraz tarczy nerwu wzrokowego u dzieci z przebytą retinopatia wcześniaków za pomocą optycznej koherentnej tomografii wysokiej rozdzielczości'' za spełniającą ustawowe wymogi i dopuszczenie lek. Beaty Chrzanowskiej- Grendy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzent

Prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek

Prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek
Kierownik
Zakładu Chorób Oczu
7002929