Prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek
Oddział Okulistyki Dziecięcej
Uniwersyteckiego Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej
SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi

Łódź, dnia 07.06.2021 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek Izabeli Radowskiej pt. ''Ocena zmian refrakcji oraz długości osiowej gałki ocznej w przebiegu postępującej krótkowzroczności u dzieci i młodzieży'' wykonanej w Klinice Okulistyki Dziecięcej z Ośrodkiem Leczenia Zeza Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Promotor: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Wady refrakcji, w szczególności postępująca krótkowzroczność, która jest częstym udziałem dzieci i młodzieży stanowi problem, nie tylko w kategoriach jednostkowych, ale ma również wydźwięk społeczny, skutki tej wady dotyczą coraz większej liczby pacjentów. Postępująca krótkowzroczność, jak słusznie pisze Doktorantka ''wiąże się z wydłużaniem osiowym gałki ocznej i powoduje ryzyko późniejszych powikłań takich jak odwarstwienie siatkówki, zaćma, bądź jaskra prowadzących do obniżenia ostrości wzroku, a nawet do ślepoty''. Ze względu na wagę zjawiska, zagadnienia postępującej krótkowzroczności u dzieci i młodzieży, i następstw z nią związanych, są tematem zainteresowań wielu ośrodków badawczych na całym świecie, szczególnie w krajach wysoko uprzemysłowionych, w których krótkowzroczność ma charakter epidemii. Powszechność występowania tej wady refrakcji, wymaga podjęcia odpowiednio wczesnych działań diagnostycznych i terapeutycznych, zapobiegających powikłaniom. Jednocześnie jest również wyzwaniem dla współczesnej okulistyki ze względu na złożoność procesu chorobowego, możliwość nowych rozwiązań diagnostycznych i postępowania leczniczego. Doktorantka włączyła się w te działania, proponując własny wkład w wybrane zagadnienia z zakresu zmiany refrakcji w postępującej

krótkowzroczności u pacjentów w wieku rozwojowym. Wybór trudnego i pracochłonnego tematu rozprawy doktorskiej lek. Izabeli Radowskiej jest trafny, ważny poznawczo, ale ma również dużą wartość w klinicznym zastosowaniu i jest stale aktualny.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska ma typowy układ i proporcje dla tego typu prac naukowych. Liczy 131 stron druku, łącznie z 64 rycinami i 41 tabelami umieszczonymi w treści dysertacji, tworzy ją 12 wyodrębnionych tematycznie rozdziałów (dwa ostatnie są numerycznym wyszczególnieniem dokumentacji rycin i tabel). Zasadniczą zawartość pracy poprzedza spis treści i wykaz użytych skrótów.

W obszernym rozdziale ''Wstęp'' Doktorantka w poszczególnych częściach rozdziału, szczegółowo i wnikliwie, przedstawia dane literaturowe konieczne dla zrozumienia istoty przeprowadzonych badań własnych. Tematyka opracowanych zagadnień jest rozległa i wszechstronna. W pierwszej kolejności definiuje poszczególne struktury układu optycznego oka, z ich obrazem graficznym. Następnie omawia rys historyczny dotyczący wad refrakcji i uczonych, którzy wnieśli wkład w rozpoznanie i postępowanie z osobami krótkowzrocznymi. Część tych uwag jest ciągle przydatna, niektóre przeżywają swój renesans. Kolejny fragment wstępu poświęca Autorka embriologii gałki ocznej i jej rozwojowi postnatalnemu. Dokładnie opisuje procesy stymulujące pourodzeniowy wzrost i rozwój gałki ocznej, ze zwróceniem uwagi na długość gałki ocznej, zmiany refrakcji rogówki oraz soczewki w różnym okresie rozwoju dziecka. Epidemiologia krótkowzroczności stanowi istotny fragment wstępu. Jak podaje Autorka obecnie największy odsetek krótkowzroczności, sięgający 90% populacji występuje wśród ludności Azji południowo-wschodniej, a do końca 2050 roku, choroba rozwinie się u 1/3 populacji świata. Jest to więc problem, który jeszcze długo nie wyczerpie tematu i zapewne będzie przedmiotem wielu prac badawczych. Wśród czynników sprzyjających rozwojowi krótkowzroczności Autorka wymienia płeć, młody wiek, wykształcenie i poziom inteligencji, środowisko miejsca zamieszkania (miasto, wieś), wpływ

czynnika genetycznego; predyspozycje dziedziczne mają głównie wpływ na wystąpienie wady i szybkość pogłębiania się krótkowzroczności, a wpływy środowiskowe są elementem wyzwalającym pojawienie się tej wady refrakcji. Występowanie krótkowzroczności w różnych zespołach chorobowych ma znaczniejszą determinantę genetyczną. Odrębne podrozdziały "Wstępu" dotyczą podziału krótkowzroczności, wielkości wady, czasu jej wystąpienia, dynamiki postępu. Autorka omawia patomechanizmu powstania wady z uwzględnieniem wydłużania się osi gałki w miarę wzrostu dziecka, wymienia wpływ płci i budowy ciała (wysokość) jako czynników sprzyjających rozwojowi krótkowzroczności. Zwraca uwagę na strukturę biochemiczną twardówki, która w określonych okolicznościach może stać się zbyt rozciągliwa. Podkreśla także wpływ nadmiernie długiej pracy wzrokowej z bliska na wydłużanie się gałki ocznej, związany ze zwiększonym napięciem akomodacji i nieostrym ogniskowaniem obrazu powstającym na siatkówce. Doktorantka kończy rozdział opisem metod stosowanych w leczeniu krótkowzroczności i jej powikłań; działań zachowawczych-optycznych i farmakologicznych, operacyjnych oraz opracowywanych technik alternatywnych. Zawartość merytoryczna rozdziału i jego opracowanie wskazują na dobre teoretyczne przygotowanie Doktorantki do przeprowadzenia zamierzonych badań, szeroką znajomość specjalistycznej literatury. Duży zasób przedstawionej wiedzy, różnorodność tematyczna omawianych danych, może jednak stwarzać wrażenie pewnego chaosu informacyjnego; wymaga uwagi i skupienia, by wyodrębnić zagadnienia ściślej związane z tematem rozprawy doktorskiej.

Kolejne rozdziały pracy (strony 52-111) zawierają badania własne Doktorantki, uzyskane wyniki i wnioski oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Celem głównym pracy jest retrospektywna analiza parametrów refrakcji i biometrii u dzieci w wieku 7-18 lat z krótkowzrocznością. W ramach tego celu wyodrębniono cztery cele szczegółowe, których realizacja zmierza do utworzenia modelu statystycznego, na podstawie,

którego istniałaby możliwość prognozowania postępu wady refrakcji u każdego dziecka z rozpoczynającą się krótkowzrocznością.

Rozdział ''Materiał i metody'' charakteryzuje grupę badaną i zastosowane metody badawcze u dzieci z rozpoznaną krótkowzrocznością, leczonych w Klinice Okulistyki Dziecięcej z Oddziałem Leczenia Zeza UDSK i Przyklinicznej Poradni Okulistycznej w Białymstoku. Grupa obejmowała losowo wybranych (nieselekcjonowanych) 810 pacjentów w wieku od 7 do 18 lat, 512 dziewcząt i 298 chłopców - łącznie 1620 oczu (omyłkowo podano 16200 oczu). Już na wstępie należy zauważyć, że do realizacji badań Autorka nie korzystała z trudno dostępnej (drogiej) i skomplikowanej aparatury. Jest warte podkreślenia, że używała narzędzi badawczych, które są dostępne lekarzowi- okuliście w codziennej praktyce medycznej. W badaniach uwzględniono płeć badanych w chwili rozpoznania krótkowzroczności, wiek w badaniu początkowym i w trakcie badań kontrolnych, wykonywanych co 6-8 miesięcy (nie znalazłam informacji o całkowitym czasie trwania obserwacji). Refrakcję oceniano za pomocą autorefraktometru (f. Topcon), po porażeniu źrenicy 1% roztworem Tropicamidu, do pomiarów osiowych długości gałki ocznej wykorzystywano ultrasonografię typu A, biometrię wykonywano za pomocą aparatu Humphreya.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testów adekwatnych do badanych parametrów. Przyjęto o poziom istotności statystycznej $\alpha=0,05$. Wyniki uznano za istotne statystycznie jeśli $\alpha<0,05$.

W kolejnym rozdziale ''Wyniki'', szeroko opracowanym, Doktorantka podaje wyniki przeprowadzonych badań własnych i szczegółowe je analizuje. Opisową część pracy uzupełniają liczne tabele i ryciny, które obrazowo unaoczniają wyniki. W pierwszej kolejności Doktorantka ocenia średnie wartości pomiarów długości gałki ocznej i refrakcję. Wyniki wskazują, że u najmłodszych pacjentów krótkowzroczność jest niewielkiego stopnia, w miarę wzrostu i rozwoju dziecka wada postępuje, a gałka wydłuża się. Doktorantka krytycznie

zauważa, że uśrednione wyniki biometrii i refrakcji oka u dzieci 7-9 letnich, mogą nie być w pełni wiarygodne ze względu na małą liczebność badanej grupy. Wyraźny przyrost wady jest widoczny u pacjentów w wieku od 14. do 15. roku życia, dalszy powolniejszy wzrost krótkowzroczności i jej stabilizacja występuje u osób w wieku 17-18 lat. Z przeprowadzonych badań wynika, że gałka krótkowzroczna rośnie systematycznie od wczesnego dzieciństwa, a skokowe powiększenie wady następuje dopiero od 10. roku życia (najpierw jest wzrost gałki z następczym rozwojem krótkowzroczności). Od tego wieku wzrost gałki i krótkowzroczność są bardziej skorelowane. Odnośnie związku długości gałki ocznej z płcią, to długość gałki w każdym wieku, jest większa u chłopców niż u dziewczynek i wzrasta z wiekiem dziecka. Wartość mocy refrakcji oceniana w dioptriach (D) jest wyższa u chłopców w porównaniu z płcią odmienną, z wyrównaniem tych mocy u dzieci pomiędzy 12. a 16. rokiem życia, przy mniejszej gałce ocznej dziewczynek. Przyrost długości gałki ocznej zależy od płci, jest większy u dziewczynek w wieku 12-13 lat, w kolejnych latach zwiększanie się długości gałki jest podobne u obu płci. Podobnie wada refrakcji pogłębia się częściej u dziewczynek 10-14 letnich niż u chłopców, potem te różnice niwelują się. Analiza statystyczna wykazała, że pomiędzy ocenianymi grupami chłopców i dziewcząt nie było istotności statystycznej odnośnie średniego wzrostu wady refrakcji w oku prawym i lewym. Natomiast była istotność statystyczna pomiędzy tymi grupami podczas oceny średnich wyników biometrii. Analizie statystycznej poddano także średnie wartości refrakcji i biometrii oka prawego i lewego u badanych pacjentów, podzielonych wg trzech grup wiekowych (7-10 lat, 10-13 lat, 13-18 lat), stwierdzając istnienie statystycznej różnicy średniej refrakcji dla każdego oka; w grupie najstarszej wada refrakcji była istotnie wyższa od grupy średniej w porównaniu do pozostałych grup wiekowych. W ocenie statystycznej uwzględniono także wartości średniej refrakcji i przyrostu biometrii w zależności od wielkości wady refrakcji podzielonej na trzy grupy (wada niska do -4,0 D, wada średnia- od -4,0 D do -6,0 D, wada wysoka powyżej -6,0 D). Testy

statystyczne wskazały na istnienie istotności statystycznej badanych parametrów w zależności od wielkości krótkowzroczności. Pacjenci z największą wadą refrakcji mieli istotnie największą długość gałki ocznej w porównaniu do pozostałych grup. Uwzględniając wiek badanych, badania statystyczne wykazały istnienie istotnej statystycznie różnicy średniego pomiaru biometrii każdego oka, w badanych grupach wiekowych. Grupa najstarsza wykazała istotnie mniejszy średni przyrost długości gałki ocznej w porównaniu z grupą średnią. Podobne istotności dotyczyły różnicy średniego powiększania się refrakcji. Analizę statystyczną przeprowadzono także dla wyników badania refrakcji i biometrii w przypadku podziału na grupy wiekowe. Pacjenci z wysoką krótkowzrocznością wykazywali istotnie największy średni przyrost wady refrakcji i przyrost długości gałki ocznej w porównaniu z dwoma pozostałymi ocenianymi grupami. W przypadkach niewielkiego przyrostu długości gałki ocznej o 1 mm nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy biometrią i refrakcją. Analiza statystyczna przeprowadzona w ostatniej fazie badań (u starszych pacjentów i z większą krótkowzrocznością) wykazała istotny wzrost w przypadku refrakcji, nie wykazano istotnej różnicy w wynikach badań biometrycznych.

Te wszystkie wyniki i ich analizy statystyczne posłużyły Doktorantce do wykorzystania modelu GEE (Generalized Estimation Equation) – ogólnego modelu szacowania równań do określenia zmienności długości gałki ocznej i refrakcji oka w zależności od parametrów początkowych (wyjściowych) w kolejnych pomiarach, możliwości oceny zmiany wielkości wady w przyszłości. Doktorantka zademonstrowała przydatność modelu podając jego przykładowe zastosowania. Jest to bardzo wartościowe podsumowanie wyników pracy Doktorantki, pozwalające na możliwość prognozowania postępu wady, podejmowania działań profilaktycznych i wybór metody leczenia. Wymaga to oczywiście dalszych badań, ale Autorka poczyniła pierwsze kroki w zastosowaniu modelu w krajowych warunkach. Wykorzystanie programów komputerowych do realizacji tych badań dla potrzeb klinicznych, opracowanie

algorytmu symulacji progresji krótkowzroczności, stanowi element wstępu do zastosowania sztucznej inteligencji w tej dziedzinie okulistyki i jest godne uwagi.

Dojrzała dyskusja przeprowadzona przez Doktorantkę w pełni oddaje Jej wszechstronne zainteresowanie tematem postępującej krótkowzroczności u pacjentów w wieku rozwojowym. Jest ona wielowątkowa, wnikliwa, oparta o bogatą literaturę obcojęzyczna, z krytycznym odniesieniem do badań własnych i porównania uzyskanych wyników z wynikami różnych badaczy. Autorka zwraca uwagę na potrzebę rozwiązania innych problemów związanych ze stworzeniem algorytmu symulacji krótkowzroczności i jego przydatności w przewidywaniu progresji krótkowzroczności, zwłaszcza wysokiej. Zdaniem Autorki modyfikacja badań o ważne wskaźniki środowiskowe i wprowadzenie do praktyki klinicznej pomiarów wskazanych w rozprawie doktorskiej pozwoli w przyszłości na opracowanie modelu o dużo szerszym zastosowaniu i przewidywalnym przebiegu choroby. Dyskusja potwierdza zdolności Doktorantki do samodzielnej pracy naukowej i umiejętnego wykorzystania zasobów specjalistycznej wiedzy.

Wnioski (cztery) są konsekwencją przeprowadzonych badań i odpowiadają na postawione wstępnie założenia i cele pracy. Autorka słusznie zauważa, że konieczne są dalsze badania uwzględniające parametry środowiskowe i inne wpływające na rozwój krótkowzroczności, obejmujące większe grupy pacjentów.

185 pozycji piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego, zawierającego aktualną wiedzę, jest dobrze dobrane i właściwie cytowane (bibliografia wymaga ujednolicenia zapisu numeracji stron i uzupełnienia innych drobnych danych).

Streszczenie w języku polskim i angielskim, oddaje istotne treści i wnioski przeprowadzonej rozprawy.

Praca jest napisana poprawnym językiem i starannie opracowana edytorsko.

Drobne uchybienia w treści pracy (np. wada wzroku zamiast wada refrakcji str. 67., 71.) nie

wpływają na jej wartość merytoryczną, całość rozprawy oceniam dobrze.

Rozprawa jest przyczynkiem do pogłębienia i uzupełnienia wiedzy dotyczącej postępującej krótkowzroczności u młodocianych pacjentów. Jest to wartościowa, o nowatorskim charakterze praca, zwracająca uwagę na istotne dla rozwoju krótkowzroczności zagadnienia, z możliwością szerokiego wykorzystania uzyskanych wyników w praktyce klinicznej do przewidywania tempa postępu wady oraz możliwości jej zapobiegania i leczenia.

Praca wykonana przez lek. Izabelę Radowskiej jest w pełni samodzielnym rozwiązaniem podjętego problemu naukowego. Stanowi oryginalny wkład do reprezentowanej dziedziny medycyny i przyczynia się do zrozumienia problemów krótkowzroczności, rozwiązania jej wybranych aspektów u dzieci i młodzieży.

Wobec powyższego, mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o uznanie pracy lek. Izabeli Radowskiej pt. ''Ocena zmian refrakcji oraz długości gałki ocznej w przebiegu postępującej krótkowzroczności u dzieci i młodzieży'' za spełniającą ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i dopuszczenie lek. Izabeli Radowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzent

Prof. dr hab. n. med. Mirosława Grabek
lekarz
specjalista chorób oczu
7002929