

Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek  
Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki  
SUM w Katowicach

Katowice 16.11.2017

**OCENA**  
**rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**  
**lekarza Anny Markuszewskiej**  
**pt.:**  
**Dynamika wady układu optycznego oka u pacjentów krótkowzrocznych po laserowych**  
**zabiegach refrakcyjnych.**

Wady refrakcji są szeroko rozpowszechnione w populacji zarówno wieku rozwojowego jak i osób dorosłych. Najpopularniejszą metodą korekcji wad wzroku są nadal szkła okularowe i/lub soczewki kontaktowe, ze względu na nieinwazyjność. Popularność zabiegów chirurgicznej korekcji wad refrakcji wzrosła w ostatnich latach, mimo stale utrzymujących się wysokich kosztów i braku refundacji przez ubezpieczyciela zdrowotnego. Definicja chirurgii refrakcyjnej, podana w 1967 roku, której ojcem jest uważany Barraquer, określa zabiegi zmieniające refrakcję oka. Do nich zalicza się nie tylko zabiegi rogówkowe ale również usunięcie soczewki własnej. Nie należy jednak zapominać o bardzo popularnej nowoczesnej chirurgii refrakcyjnej wprowadzanej wraz z wykorzystaniem laserów excimerowych do chirurgii okulistycznej. W ostatnim dwudziestoleciu w praktyce okulistycznej rozwinęły się i zyskały znaczne uznanie metody laserowej korekcji takie, jak: fotokeratektomia refrakcyjna (z ang photorefractive keratectomy, PRK), Laser In Situ Keratomileusis (LASIK), Laser Assisted Sub-Epithelial Keratomileusis (LASEK), Epipolis Laser In Situ Keratomileusis (Epi -LASIK), modyfikacja metod LASEK i PRK – metoda Epithelial Bowman's Keratectomy (EBK) oraz jedne z najnowszych metod ReLEx SMILE (ReLEx-Refractive Lenticule Extraction; SMILE-SMall Incision Lenticule Extaction), ReLEx Flex (Femtosecond Lenticule Extraction)..

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Anny Markuszewskiej dotyczy bardzo aktualnego tematu, gdyż problem wad wzroku jest nie tylko problemem medycznym ale również społecznym i ekonomicznym. Wady wzroku są szeroko rozpowszechnione, a ich korekcja ma kluczowe znaczenia dla osiągnięcia dobrego widzenia a tym samym zwiększenia komfortu życia pacjentów. Pomimo tego, iż skuteczność korekcji laserowej wad refrakcji jest oceniana jako bardzo wysoka, to nadal analizowane są zależności, które mogą mieć wpływ na poprawę zarówno jej skuteczności, bezpieczeństwa jak i wpływu na wydłużenie stabilności efektu zabiegu. Nadal w literaturze znajdujemy próby rozwikłania tego problemu. Dlatego ten aspekt problemu poruszany w niniejsze pracy uważam za istotny.

Rozprawa doktorska lek. Anny Markuszewskiej posiada ogólnie przyjęty układ dla tego typu dysertacji, liczy 155 stron w tym streszczenie w język polskim i angielskim, spis tabel i rysunków, indeks skrótów oraz aneks zawierający materiał statystyczny.

Obszerny 37 stronicowy rozdział „Wstęp” podzielony został na szereg podrozdziałów, które napisane są w sposób dający czytającemu pewność, że Doktorantka zapoznała się szczegółowo z dostępnym piśmiennictwem światowym i posiada dużą wiedzę dotyczącą tematu. Autorka omawia podstawowe wiadomości o układzie optycznym i refrakcji oka, anatomię i biomechanikę rogówki, charakteryzuje podstawowe wady refrakcji, aberracje układu optycznego oka, główne metody korekcji wad refrakcji uwzględniając korekcję okularową, chirurgię refrakcyjną rogówkową i wewnątrzgałkową, laserową chirurgię refrakcyjną laserem excimerowym i femtosekundowym z uwzględnieniem PRK, LASIKu, LASEKu, EpiLASIKu i metody ReLEx. Szeroko omawia kwalifikację pacjenta do odpowiedniej metody, ograniczenia dostępnych metod korekcji wad refrakcji, nie zapomina również o opiece pozabiegowej. Omawia przebieg gojenia po laserowej korekcji oraz możliwe wystąpienie powikłań. W formie tabelarycznej ujęła istotne wg zaleceń AAO i AOA parametry dla dobrej kwalifikacji pacjenta do zabiegu.

Celem pracy lek. Anny Markuszewskiej była:

1. Ocena skuteczności laserowej korekcji wady wzroku u pacjentów krótkowzrocznych, przeprowadzonej przy pomocy 3 metod stosowanych w okulistyce praktycznej takich jak: LASIK, LASEK, Epi-LASIK.
2. Ocena dynamiki zmian wady wzroku po laserowej chirurgii refrakcyjnej metodami LASIK, LASEK, Epi-LASIK.

Cele te realizowała poprzez odpowiedź na następujące kwestie:

1. Czy korekcja laserowa daje korzystne i trwałe efekty poprawy układu optycznego oka?
2. Czy efektywność jest związana z metodą przeprowadzonego zabiegu?
3. Czy efekty zastosowanej korekcji wady refrakcji zależą od płci pacjenta?
4. Czy efekty zastosowanej korekcji wady refrakcji zależą od wieku pacjenta?
5. Czy efekt poprawy refrakcji jest zależny od wielkości wady przed operacją?
6. Czy występuje regresja wady po zabiegu?
7. Czy wyznaczony model matematyczny metodą Krefft syntetycznej funkcji diagnostycznej  $Z_{PJW}$ , która określającej poziom jakości widzenia potwierdza ocenę dynamiki wady wzroku i efektywności laseroterapii analizowaną metodami klasycznej statystyki opisowej.

Rozdział „Materiał i metody” jest omówieniem grup badanych, zawiera opis metody badań przed i po zabiegu. Doktorantka w tym rozdziale zawarła również szczegółowy opis zastosowanych technik operacyjnych, wykorzystanego oprzyrządowania i zastosowanego leczenia pooperacyjnego. Rozdział ten został wzbogacony 4 tabelami.

Podstawę do oceny efektywności poszczególnych metod laserowej korekcji stanowią pomiary refrakcji, ostrości wzroku, centralnej grubości rogówki, keratometrii przeprowadzane w badaniu kwalifikacyjnym w odniesieniu do kontrolnego badania po zabiegu.

Autorka wykorzystwała porównanie pomiarów refrakcji i ostrości wzroku w badaniach kontrolnych dla zobrazowania dynamiki zmian refrakcji po laserowej korekcji. Ta metoda pozwala na poszerzenie wiedzy o właściwym doborze metody, szybkości stabilizacji wady oraz tłumaczy występowanie regresji wady i poziomu jakości widzenia mierzonego syntetyczną funkcją diagnostyczną  $Z_{PJW}$ .

Analizowany materiał badawczy obejmował 304 oczy u 157 pacjentów z krótkowzrocznością, którzy u których we Wrocławskim Centrum Okulistycznym (WCO) w okresie od roku 2006 do 2012 wykonano korekcję wady refrakcji przy pomocy lasera excimerowego Mel 70 (Zeiss Meditec, Niemcy). Zabiegi wykonywał jeden chirurg, a dane pacjentów do analizy uzyskano retrospektywnie z dokumentacji znajdującej się w archiwum WCO. Do zabiegu laserowej korekcji wzroku zakwalifikowani byli pacjenci w wieku od 19 do 47 lat, w tym 72 mężczyzn i 85 kobiet z różnego stopnia krótkowzrocznością.

Lekarz Anna Markuszewska jasno przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia oraz zasady podziału pacjentów na grupy. Wyodrębnia trzy grupy w zależności od zastosowanej metody operacyjnej: LASIK, LASEK, EpiLASIK.

Z wielu badań kwalifikacyjnych wykonywanych u każdego pacjenta wybrała: ocenę ostrości wzroku do dali i do bliży bez i z zastosowaną korekcją, refraktometrię po cykloplegii, keratometrię i pachymetrię. Parametry te przeanalizowała w niniejszej pracy.

Badania kontrolne wykonywano na pięciu wizytach, w odpowiednich interwałach, od tygodnia do miesiąca, od 2 do 3, od 4 do 6, od 7 do 12 oraz od 13 do 24 miesiąca.

Dane z wywiadu, z badania kwalifikacyjnego oraz badań kontrolnych zebrane na liście zbiorczej, w systemie informatycznym, stanowiły bazę empiryczną do przeprowadzenia wyliczeń i analizy statystycznej oraz wyznaczenia metodą Krefft modelu matematycznego syntetycznej funkcji diagnostycznej  $Z_{PJW}$  mierzącej poziom jakości widzenia oraz porównań testami statystycznymi określonych grup pacjentów. Z listy zbiorczej zostały wyodrębnione informacje oznaczone w postaci cech diagnostycznych dla każdego badanego oka.

Analiza statystyczna uzyskanych wyników została opracowana z ogólnie przyjętymi zasadami. Zasadność wykorzystanych testów statystycznych nie budzi wątpliwości. Wykorzystała klasyczne testy statystyczne. Do analizy materiału statystycznego posłużono się: dla cech ciągłych jednoczynnikową analizą wariancji (ANOVA), wykorzystując testy post-hoc Tukeya lub nieparametryczny test Manna-Whitney'a. Dla cech skategoryzowanych stosowano test  $\chi^2$  oraz nieparametryczny test Kruskala-Wallisa; zaś dla cech skategoryzowanych o wartościach dychotomicznych – test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa lub/i test Fishera. Badano również powiązanie cech ciągłych między sobą za pomocą wyznaczania współczynnika korelacji Pearsona. W przypadku badania poziomu jakości widzenia (PJW) zastosowano metodę Krefft. Wykorzystała również ocenę indeksu efektywności na podstawie ilorazu pooperacyjnej ostrości wzroku bez korekcji do skorygowanej ostrości wzroku przedoperacyjnej. Następnie bardzo szeroko omawia zastosowaną dodatkową metodę analizy wg. Anny Krefft. Metoda Krefft to model statystyczny umożliwiający na podstawie zebranego materiału empirycznego dla występującej w modelu liczby  $k$  zmiennych losowych (cech diagnostycznych) wyznaczenie bezpośrednio niemierzalnej funkcji syntetycznej o rozkładzie normalnym opisującej stan badanego zjawiska z określonym błędem. W pracy tę funkcję nazywamy poziomem jakości widzenia  $Z_{PJW}$ .

Aneks zawierający materiał statystyczny zamieszczono na 24 stronach, na końcu pracy.

Wyniki swoich obserwacji Doktorantka przedstawia bardzo szczegółowo na 37 stronach posiłkując się 36 tabelami i 19 rysunkami (które powinna nazwać rycinami). Wykazała się umiejętnością interpretacji uzyskanych wyników.

Wyniki uzyskanych badań ukazały jednakową skuteczność wszystkich analizowanych metod. Indeks skuteczności ( $I_s$ ) wynosił odpowiednio: dla LASIK  $I_s = 0,96 \pm 0,23$ , dla LASEK

$I_S=0,97 \pm 0,21$  i dla Epi-LASIK  $I_S=1,00 \pm 0,17$ . Poziom jakości widzenia mierzony syntetyczną funkcją diagnostyczną  $Z_{PJW}$  również nie różnił się istotnie statystycznie w zależności od zastosowanej metody (LASIK  $Z_{PJW}=0,9469 \pm 0,0369$ , LASEK  $Z_{PJW}=0,9459 \pm 0,0369$ , Epi-LASIK  $Z_{PJW}=0,9535 \pm 0,0369$ ). Doktorantka wykazała zależność efektów laserowej korekcji krótkowzroczności od wysokości wady przed operacją. Dla wad niskich  $I_S=1,03 \pm 0,16$ , dla wad w zakresie od -3,0 do -6,0 D  $I_S=0,99 \pm 0,21$  a dla wad powyżej -6,0 D  $I_S=0,89 \pm 0,22$ . Częstość wystąpienia regresji wady wzroku wzrastała wraz z wysokością krótkowzroczności przed operacją. W przypadku grupy oczu z wysoką wadą regresja występuje w 72,7 % badanych oczu, w oczach ze średnimi wartościami wady w 37,7%, a w grupie pacjentów z najniższymi wartościami wady wzroku 13,6%. Analizując wiek w grupie z regresją wady stwierdziła, iż pacjenci byli istotnie statystycznie starsi (30,3lat) niż osoby u których regresja nie wystąpiła (29,1 lat).

Ponadto dokładna analiza dynamiki jakości widzenia mierzona syntetyczną funkcją diagnostyczną  $Z_{PJW}$  wykazała, iż poziom jakości widzenia u kobiet jest gorszy, niż u mężczyzn pomimo nieistotnych różnic analizy statystycznej. Uzyskane wyniki mają wysoką wartość kliniczną.

Dziesięciostronicowy rozdział „Dyskusja” podobnie jak poprzednie rozdziały jest podzielony na podrozdziały tematyczne i jest logicznym podsumowaniem całości wyników własnych oraz danych z współczesnego piśmiennictwa. Jeżeli wziąć pod uwagę komentarze zawarte w rozdziale wyniki, które należałoby przenieść do dyskusji, rozdział ten zyskałby na objętości i byłby jeszcze bardziej wartościowy.

Lek. Anna Markuszewska na podstawie uzyskanych i przeanalizowanych wyników wyciąga wnioski, które stanowią odpowiedź na postawione cele badawcze. A mianowicie wnioskuje, iż: właściwy dobór metody laserowej korekcji wady wzroku warunkuje pozytywny efekt każdej z 3 badanych metod korekcji krótkowzroczności ale wymaga oceny wysokości wady wzroku, grubości i krzywizny rogówki; metody LASIK, LASEK i Epi-LASIK są jednakowo skuteczne; skuteczność zabiegu nie zależy istotnie od techniki operacyjnej ani od płci, ale zależy od wysokości krótkowzroczności przed operacją; poziom jakości widzenia po laserowej chirurgii refrakcyjnej jest istotnie wyższy niż w korekcji okularowej, przy czym im niższa krótkowzroczność przed operacją, tym lepsza jakość widzenia po operacji; występowanie regresji efektu zabiegu (a nie wady wzroku jak doktorantka to określa) po laserowej korekcji jest związane z wysokością krótkowzroczności przed operacją oraz z wiekiem i występowało częściej u pacjentów powyżej 25 roku życia i u pacjentów z wysoką krótkowzrocznością; występuje wyższość technik operacyjnych w odniesieniu do korekcji okularowej.

„Piśmiennictwo” obejmuje 110 pozycji literatury krajowej oraz zagranicznej, wśród których większość, ponad 60 pozycji, ukazała się po 2007 roku. Literatura została właściwie dobrana i poprawnie cytowana. W kilku pozycjach książkowych należy uzupełnić numery stron (pozycje 5,7,8,15,16,21,27,31,54,76,99,101).

Poddana ocenie dysertacja jest napisana estetycznie, dokumentacja graficzna jest dość przejrzysta, dobrej jakości. Należy zaznaczyć, iż jest opracowana dużym materiałem, dokładnie przeanalizowanym. Porusza ważny problem stabilności efektów korekcji laserowej wad

refrakcji. Uzyskane wyniki posiadają wysoką przydatność kliniczną. Na uwagę zasługuje fakt unikatowej analizy funkcji widzenia z zastosowaniem dodatkowej metody analizy wg. Anny Krefft. Metoda Krefft to model statystyczny, trudny interpretacyjnie. W pracy funkcja ta nazwana jest poziomem jakości widzenia  $Z_{PJW}$ .


Z obowiązku recenzenta sugeruję, iż interpretacja wyników i dyskusowanie z danymi literaturowymi powinno się raczej znaleźć w rozdziale dyskusja (dotyczy kilku zdań ze stron 74, 76, 77, 78). Natomiast opis na stronie 81, w którym doktorantka przytacza dane literaturowe dotyczące jakości widzenia i regresji wad wzroku należałoby przenieść do rozdziału „Dyskusja”. Proponuję również rysunki nazwać rycinami, co bardziej odzwierciedli formę materiału graficznego umieszczonego w pracy. Zaznaczam, iż te drobne uwagi nie umniejszają wartości pracy.

Praca ta jest oryginalnym wkładem autorki do wiedzy na ten ciągle aktualny temat. Doktorantka w niniejszej pracy prezentuje wysoki poziom warsztatu naukowo-badawczego.

Mając na uwadze wartość merytoryczną i praktyczną Rozprawy Doktorskiej lek. Anny Markuszewskiej zatytułowanej „**Dynamika wady układu optycznego oka u pacjentów krótkowzrocznych po laserowych zabiegach refrakcyjnych**” zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze powyższe jak też i całokształt przeprowadzanych badań wnioskuję o wyróżnienie Rozprawy Doktorskiej lek. Anny Markuszewskiej

*Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek*

KIEROWNIK  
Katedry Okulistyki  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
  
*prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa – Kominek*