



Prof. zw. dr hab. med. Zofia Mariak
Kierownik Kliniki Okulistyki
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
15-276 Białystok ul. M. Skłodowskiej – Curie 24a
Tel. 746-86-28, 746-83-72

Białystok, dn. 25. 05. 2018 r.

RECENZJA
ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MAGDALENY KUBRAK-KISZA

p.t. *„Analiza wybranych badań morfologicznych i czynnościowych u pacjentów z postępującym stożkiem rogówki po terapii sieciowania włókien kolagenowych z użyciem jontoforezy”*

Nadesłana mi do oceny rozprawa doktorska została skonstruowana według klasycznego podziału na rozdziały (Wstęp, Cel, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski). Liczy 205 stron maszynopisu. Zawiera ponadto streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz użytych skrótów i bibliografię, na którą składa się 305 najnowszych pozycji, prawidłowo zacytowanych w tekście. Dla zwiększenia przejrzystości, prezentowane dane, zarówno w rozdziale o metodach jak też wynikach, Autorka zestawiła w postaci 61 tabel i 78 rycin. Dokumentacja ta jest bardzo szczegółowa i staranna, a zdjęcia z obrazowych wyników badań doskonałej jakości. Od strony konstrukcyjnej, estetycznej i edytorskiej dysertacja wywiera jak najlepsze wrażenie, świadcząc o rzetelności i staranności, dołożonej przez Doktorantkę podczas jej przygotowywania.

Temat pracy jest może zbyt długi, ale za to wiernie odzwierciedla zamysł, realizowany w jej ramach. Nie budzi kontrowersji.

Cel jest sformułowany jasno i krótko – co oceniam pozytywnie, ale jego prawdziwy wydźwięk staje się zrozumiały dopiero po dokładnej analizie treści wstępu i w zestawieniu z nią. Wynika z niej, na czym polega istota dystrofii rogówki, zwanej stożkiem, oraz jej praktyczne, kliniczne konsekwencje, a także trudności w jej leczeniu. Natura schorzenia jest rozpoznana stosunkowo niedawno, ponieważ umożliwił to dopiero rozwój metod diagnostycznych w ostatnich czasach. Etiologia do dziś budzi szereg wątpliwości. Diagnostyka na nowoczesnym poziomie, z wykorzystaniem ultrasonografii o wysokiej rozdzielczości, koherentnej tomografii odcinka przedniego, mikroskopii skaningowej i konfokalnej, możliwość oceny topografii rogówki i jej grubości w poszczególnych miejscach – to tylko ogólna charakterystyka współczesnych możliwości, które doprowadziły do poznania molekularnej budowy rogówki i sprecyzowania morfologiczno-histologicznych cech stożka. A to był przecież dopiero początek właściwego podejścia do jego leczenia. Zresztą leczenie to bez postępu technologicznego również nie byłoby możliwe. Przeszczepy rogówki, zwłaszcza drażące – czyli metoda wysoce inwazyjna i stosowana w stadiach zaawansowanych – były wprawdzie stosowane od dłuższego czasu, ale dużo nowocześniejsza technika przeszczepów warstwowych, w tym przypadku przednich, jest już kwestią stosunkowo świeżą. Nie mówiąc o wczesnych interwencjach, o znaczeniu również prewencyjnym, które miałyby na celu nie dopuścić do konieczności wkraczania z transplantacją. Czyli o metodach dla pacjenta dużo łatwiejszych do zaakceptowania i zniesienia.

Do takich właśnie najnowszych metod leczenia stożka rogówki, znanych na świecie od około 15 lat, sięgnęła w swojej pracy Doktorantka. Oznacza to, że podjęła zmagania z tematem nowym, nie wszędzie jednakowo akceptowanym jako postępowanie z wyboru jedyne i słuszne, i postanowiła udowodnić zasadność walki ze stożkiem rogówki we wczesnych jego stadiach metodą sieciowania włókien kolagenowych, zasilonego jontoforezą. Bo sama terapia sieciowania, bez użycia jontoforezy, jest dość powszechnie uznaną metodą terapeutyczną.

Zamieściłam w swojej opinii tę krótką i lakoniczną charakterystykę zagadnienia po to, by podkreślić, że temat podjęty przez Autorkę jest współczesny, wartościowy, dotyczy zagadnień

praktycznych i wnosi rozszerzoną informację o nowoczesnej metodzie terapeutycznej. Dlatego uważam, że cel, sformułowany przez Doktorantkę w rozdziale pod tym tytułem, dopiero na tle tejże charakterystyki problemu nabiera właściwego znaczenia. Jego podjęcie oceniam bardzo wysoko.

W tym też miejscu chcę dodać, że całokształt zagadnień diagnostycznych i terapeutycznych, a także etiologicznych, związanych ze stożkiem rogówki, został uwzględniony w rozdziale pt. „Wstęp” i scharakteryzowany tam bardzo i wyczerpująco. Szczegółowo zostały tam opisane metody leczenia stożka, z naciskiem na sieciowanie włókien kolagenowych rogówki z użyciem fototerapii. Omówione zostały różne próby wykorzystania tej metody, dążące zarówno do zwiększenia jej skuteczności, jak też skrócenia czasu trwania. Rozdział ten przeczytałam z prawdziwą przyjemnością, co stanowi jednocześnie moją opinię o tej części pracy.

Rozdział o materiale i metodach obejmuje 12 stron maszynopisu wraz z tabelami i rycinami. Są w nim wymienione kryteria włączenia i wyłączenia z programu badawczego, dotyczące grupy badanej i kontrolnej. Ostatecznie do analizy wybrano 20 pacjentów, u których zastosowano leczenie stożka rogówki standardową metodą sieciowania włókien kolagenowych, wspomaganą jontoforezą (I-SCXL). Jednym z kluczowych kryteriów dopuszczenia było określenie stopnia progresji stożka, która to metoda została dokładnie przez Autorkę zdefiniowana i sprecyzowana. Podkreślam ten fakt, bo kryteria progresji stożka nie są wszędzie jednolite. W ocenie końcowej zaplanowano uwzględnienie lokalizacji stożka. Zastosowano rozsądny podział na dwie grupy: C – z lokalizacją centralną, oraz PC – z lokalizacją paracentralną lub peryferyczną, co ma duże znaczenie kliniczne. Lokalizację tę określano na podstawie miejsca przecinania się osi współrzędnych w obrębie pierścieni o określonej średnicy, za pomocą wykorzystania mapy topograficznej i pachymetrycznej.

Do drugiej grupy, kontrolnej, zaliczono również 20 chorych ze stożkiem, ale leczonych metodą przesnabłonkowego sieciowania włókien (I-TE-CXL), czyli z pominięciem abrazji nabłonka. Obie metody terapeutyczne zostały przez Autorkę szczegółowo opisane. Podkreśliłam tu grupę kontrolną, ponieważ mam wątpliwości, czy ten termin został tu właściwie użyty. „Kontrolna” – oznacza „wzorcowa”, „sprawdzona i powszechnie uznana”. Przesnabłonkowa metoda sieciowania jest w użyciu, jest bezpieczniejsza i bezbolesna w porównaniu z metodą beznabłonkową, ale z piśmiennictwa wręcz mniej wiadomo o jej skuteczności, aniżeli o innych metodach sieciowania. Zresztą pojęcie „grupy kontrolnej” jest zazwyczaj sugerowane do używania podczas badań eksperymentalnych, a nie klinicznych. Myślę, że sam pomysł porównania metody sieciowania z i bez nabłonka jest jak najbardziej wskazany i zasadny, ale „grupę kontrolną” lepiej byłoby określić jako „grupę porównawczą” albo „wybraną grupę odniesienia”. To taka moja refleksja na ten temat.

Wyniki stanowią najobszerniejszy rozdział, liczący aż 92 strony. We wstępnej ocenie wydał mi się on proporcjonalnie zbyt długi. Jednak kiedy zaczęłam śledzić tok prezentacji poszczególnych parametrów, ich porównań oraz graficznych zobrazowań, a także komentarze, ułatwiające zrozumienie przytaczanych bardzo licznych danych i ich zestawień – doszłam do wniosku, że trudno by było zaprezentować je w krótszej wersji tak szczegółowo, wyczerpująco i przystępnie. Zwłaszcza, że wszystkie badane parametry dotyczą dwóch grup, obok tego podgrup, są odnoszone do kobiet i mężczyzn, konfrontowane z wiekiem pacjentów, badane w kilku przedziałach czasowych po zabiegu. Podsumuję tylko, że za najważniejszy badany parametr (spośród wielu) Autorka uznała keratometrię maksymalną, a konkretnie obniżanie się jej wartości w dioptriach, zmiany ekwiwalentu sferycznego, dane dotyczące zmian morfologii rogówki, kształt pierścienia Fleischera oraz ocenę ostrości wzroku. Wszystkie wyniki i porównania badanych parametrów poddane zostały weryfikacji statystycznej.

W Dyskusji Doktorantka wypowiada się na temat wskazań do wspomnienia uznanej terapii sieciowania jontoforezą. Omawia plusy i minusy, wynikające z jej zastosowania, wskazując na zdecydowanie większą liczbę pozytywów. Potraktowałam to jako dodatkowe uzasadnienie podjęcia takiego właśnie tematu pracy doktorskiej. Użycie jontoforezy przede wszystkim pozwala na znaczne skrócenie czasu zabiegu, który w wersji pierwotnej zajmował całą godzinę. Dzięki m.in. tej modyfikacji może się skrócić do kilku minut. Jest to bardzo nęcący walor. Wersję terapii z jontoforezą Autorka słusznie określa jako innowacyjną. Uważa, że jako taka powinna być dokładnie i wielokrotnie

przebadana pod różnymi kątami. To kolejne uzasadnienie podjętego tematu. Ważne są zwłaszcza badania długoterminowe, a tych w literaturze jest bardzo mało. W wielu z nich brak jest oceny funkcji narządu wzroku po operacji, ponieważ na ogół zakłada się, że zabieg ten ma na celu jedynie zahamowanie lub spowolnienie progresji stożka, a nie poprawę widzenia. Autorka na podstawie swoich skrupulatnych badań udowodniła, że jest wręcz przeciwnie, i że już po 3 miesiącach od zabiegu wzrok ulega istotnej poprawie, co wydaje się być efektem trwałym, bo utrzymuje się w tym samym stopniu również po roku. Spostrzeżeniom, dotyczącym funkcji wzrokowych, towarzyszą obserwacje na temat powrotu rogówki do pożądanej formy i krzywizny. Mimo naświetlania nie zwiększa się jej grubość. Co jeszcze istotniejsze, obie zastosowane przez Doktorantkę metody leczenia stożka nie skutkują żadnymi zmianami wtórnymi o charakterze powikłań, ani wczesnych, ani późnych. To ich ogromna zaleta. Pozytywne skutki terapii – wbrew rozpowszechnionej opinii o jej większej skuteczności u ludzi młodych – dotyczą wszystkich grup wiekowych. Jest to obiecujący prognostyk dla osób z progresją stożka po 30. r.ż. Wpływ zabiegu na ostrość widzenia był większy u tych z paracentralną i obwodową lokalizacją stożka, choć z niektórych danych z literatury wynika, że stożki centralne lepiej rokują. Jednak autorzy tych prac skupiają się głównie na parametrach morfologicznych rogówki, a nie jakości widzenia. Zresztą trudno jest idealnie określić wzrost czy zahamowanie progresji stożka, podczas gdy nie są ujednoczone kryteria oceny tego stanu. Stąd i porównywanie uzyskanych wyników między różnymi badaczami ma swoje ułomności.

W każdym razie obserwacje, poczynione w ramach niniejszej pracy, są obiecujące. Metoda I-SCXL, oprócz skrócenia czasu zabiegu, pozwala uzyskać dobre wyniki morfologiczne i czynnościowe, nie odbiegające od uznanych za typowe dla zabiegów standardowych bez jontoforezy.

We Wnioskach Doktorantka szczegółowo wymienia zalety tej metody leczenia stożka rogówki. Ujmuje to w postaci 8 wniosków, które można by streścić następująco: I-SCXL skuteczniodoskonaliłcechy morfologiczne rogówki, poprawia funkcje wzrokowe już po 3 miesiącach od zabiegu, jest metodą bezpieczną, dającą wystarczające wysycenie rogówki ryboflawiną, zatrzymuje progresję we wszystkich grupach pacjentów, niezależnie od ich wieku i płci. Warto rozważyć tę metodę jako dobrą alternatywę dla innych, na razie bardziej rozpowszechnionych, form sieciowania rogówki.

Wobec mojej jednoznacznie pozytywnej opinii na temat pracy doktorskiej lek. Magdaleny Kubrak-Kisza, niezależnie od drobnych uwag i własnych refleksji, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na podjęcie tematu nowatorskiego i wartościowego praktycznie, a także ze względu na wysoce profesjonalne i rzeczowe przedstawienie wyników swoich obserwacji, dodam, iż w mojej opinii praca lek. Magdaleny Kubrak-Kisza zasługuje na wyróżnienie.

S. Prus