

Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Okręgowy Szpital Kolejowy, ul. Panewnicka 65
40-765 Katowice

Katowice 31.05.2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt. "Wpływ keratoplastyki warstwowej tylnej na wybrane parametry rogówki - ocena tomograficzna, implikacje kliniczne". Badania zostały wykonane i praca napisana przez lek. Agnieszkę Kuligowską pod kierownictwem Pani Prof. dr hab. n. med. Anny Machalińskiej Kierownika I Katedry i Kliniki Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Dysertacja doktorska prezentowana jest na podstawie złożenia dwóch artykułów anglojęzycznych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

Dysfunkcja komórek nabłonka tylnego rogówki może prowadzić do utraty jej przezroczystości. Wiąże się to z utratą funkcji czego konsekwencją jest obniżenie ostrości wzroku przy wzroście grubości rogówki na skutek obrzęku. Patologia ta może być wrodzona lub nabyta. Powszechnie przyjętym obecnie leczeniem jest przeszczep rogówki. Przeszczep warstwowy rogówki jest przyczynowym sposobem terapeutycznym. Przeszczepy warstwowe tylne zostały wprowadzone w Polsce w Oddziale Okulistycznym Szpitala Kolejowego w Katowicach w 2002 roku. Jest to metoda, która ulegała modyfikacji przez ostatni okres i obecnie przyjmuje się, że najlepsze wyniki czynnościowe uzyskuje się po przeszczepie jak najcieńszej warstwy przeszczepianej rogówki. W związku z tym tematyka dysertacji jest aktualna i dotyczy bardzo ważnego aspektu działalności klinicznej. Rozprawa liczy 74 stron i ma układ edytorski związany ze złożeniem opublikowanych już artykułów. Praca dzieli się na: **spis treści** wraz z wykazem skrótów najczęściej używanych terminów w tekście oraz notą informacyjną (sześć stron), **wprowadzenie** napisane na jedenastu stronach, jednostronicowe **założenia i cele rozprawy doktorskiej**, **streszczenia publikacji** stanowiących rozprawę doktorską (pięć stron). Publikacje stanowiące rozprawę doktorską (dwadzieścia pięć stron), **wnioski** (jedna strona), **streszczenia** rozprawy doktorskiej w języku polskim i angielskim – siedem stron. Autorka dołączyła oświadczenia Współautorów publikacji wymagane ustawowo (siedem stron). Dysertację kończy piśmiennictwo napisane na dziewięciu stronach.

Wprowadzenie zawiera opis epidemiologii i patogenezę chorób nabłonka tylnego rogówki oraz chirurgicznej metody leczenia dysfunkcji tej warstwy rogówki. Cały podrozdział jest poświęcony zastosowaniu optycznej tomografii koherentnej w chorobach rogówki. Bardzo dobrze to wprowadza w tematykę dysertacji. W opisie historii keratoplastyki warstwowej został całkowicie pominięty rozwój tej techniki w Polsce.

Główne założenia i cele pracy:

Autorka podjęła próbę porównania wybranych parametrów morfometrycznych rogówki po zabiegach DMEK oraz UT-DSAEK. Cele te mają w sobie pierwiastek nowości naukowej. Szczegółowe parametry, które zostały przeanalizowane przedstawiła w trzech punktach.

1. Zmiany parametrów topograficznych rogówki, średnia keratometria, średni astygmatyzm oraz wielkość aberracji wyższego rzędu po zabiegu UT-DSAEK oraz DMEK po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od zabiegu.
2. Zmiany ostrości wzroku i gęstości komórek śródbłonka na przestrzeni 12 miesięcy obserwacji po zabiegach UT-DSAEK oraz DMEK
3. Różnice w zakresie wpływu obu metod operacyjnych na dynamikę zmian parametrów rogówki w obserwacji 12- miesięcznej.

Cele pracy zostały zrealizowane i opublikowane w dwóch publikacjach anglojęzycznych:

1. Machalińska A, Kuligowska A, Kowalska B, Safranow K Comparative Analysis of Corneal Parameters in Swept-Source Imaging between DMEK and UT-DSAEK Eyes. J Clin Med. 2021 Oct 30;10(21):5119. IF 1.909 70 punktów MEIN. Q3 w kategorii: okulistyka
2. Machalińska A, Kuligowska A, Kaleta K, Kuśmierz-Wojtasik M, Safranow K. Changes in Corneal Parameters after DMEK Surgery: A Swept-Source Imaging Analysis at 12-Month Follow-Up Time. J Ophthalmol. 2021 Jul 21;2021:3055722. Impact Factor 4.24, 140 Punktów MEIN opublikowane w wydaniu specjalnym: "Treatment of Cornea and Ocular Surface Diseases" Q1 w kategorii: medycyna ogólna i wewnętrzna.

Ad.1. Zbiegi wykonano u pacjentów z dekompenacją obrzękową rogówki. Grupa wskazań była niejednorodna. Do analizy wzięto 24 oczu, w których wykonano DMEK oraz 24 oczu w których wykonano DSAEK-UT. Parametry refrakcyjne rogówki uzyskano dzięki zastosowaniu optycznego tomografu koherentnego ze źródłem światła strojonego. Oceniano następujące parametry: centralna średnia grubość rogówki, średnia keratometria, średni

astygmatyzm, asymetria astygmatyzmu, aberracje wyższego rzędu (HOA). Badania wykonywano przed oraz po zabiegu w pierwszym, trzecim, szóstym i dwunastym miesiącu. Wyniki są odzwierciedleniem analizy materiału pracy badawczej. Skorygowana ostrość wzroku w odległym punkcie czasowym po zabiegu DMEK był statystycznie znamienne wyższa w stosunku do UT-DSAEK co jest zgodne ze znanymi od lat wynikami z publikacji światowych. Podobnie z obniżeniem gęstości komórek nabłonka tylnego rogówki gdzie utrata tych komórek jest większa przy zastosowaniu UT-DSAEK. Bardzo ciekawe obserwacje dotyczyły krzywizny rogówki. Po zabiegu UT-DSAEK doszło do obniżenia wartości średniej keratometrii zarówno przedniej jak i tylnej powierzchni natomiast po DMEK tylko tylnej. Co ciekawe obniżenie to w przypadku UT- DSAEK zaobserwowano dopiero po 12 miesiącach od zabiegu natomiast po DMEK już od trzeciego miesiąca. Wskazuje to na szybszą stabilizację struktur anatomicznych po operacji typu DMEK. Autorzy pracy przeprowadzili również analizę wieloczynnikową skorygowaną o wiek. Wykazano statycznie znamienne większe obniżenie grubości rogówki po operacji DMEK. Zmniejszenie grubości rogówki wykazywało korelację pozytywną z wartością najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Ostrość wzroku po operacji UT-DSAEK korelowała negatywnie ze średnią wartością astygmatyzmu i asymetrii. Odwrotnie dla techniki DMEK gdzie Autorzy opisali dodatnią korelację dla większości badanych parametrów. Wyniki tej pracy wnoszą nowe dane do piśmiennictwa światowego dotyczące potwierdzenia wartości przeszczepu komórek nabłonka tylnego rogówki na błonie Descemeta.

Ad.2. 21 pacjentów oraz 24 oczu to materiał do badań opublikowanych w kolejnej pracy. Badano parametry morfometryczne podobnie do opisanych w powyższej pracy. Wyniki tej pracy zostały użyte do porównania parametrów morfometrycznych po zabiegu UT-DSAEK opublikowanych w powyżej omówionej pracy. Średnia gęstość komórek śródbłonka obniżyła się z wartości 3054,5 komórek na milimetr kwadratowy do odpowiednio w 1, 3, 6 i 12 miesiącach: 1472; 1470,5; 1384; 1304. Są to bardzo ciekawe obserwacje szczególnie jeżeli chodzi o różnice pomiędzy szóstym, a dwunastym miesiącem. Interesujące obserwacje dotyczyły średniej centralnej grubości rogówki gdzie obniżenie obserwowano do szóstego miesiąca, a następnie wzrost grubości w 12 miesiącu. Zaobserwowano zmianę krzywizny tylnej rogówki przy niezmiennych wartości krzywizny przedniej. Istotne obniżenie wartości mocy astygmatyzmu miało miejsce pomiędzy pierwszym, a szóstym miesiącem obserwacji. Obniżenie aberracji wyższego rzędu miało miejsce w całym okresie obserwacji. Wykazano

ujemne korelacje pomiędzy wartościami wyjściowymi CTT, średniej keratometrii, średniego astygmatyzmu, asymetrii astygmatyzmu i HOA i ich zmianami w punktach czasowych.

Po tych artykułach zamieszczonych w dysertacji brakuje mi dyskusji chociaż oczywiście każdy z tych opublikowanych artykułów zawiera dyskusję.

Na podstawie powyższych dwóch artykułów Doktorantka przedstawiła sześć wniosków:

1. Parametry refrakcji, takie jak średnia keratometria i moc oraz asymetria astygmatyzmu ulegają stabilizacji w pierwszych sześciu miesiącach po zabiegu DMEK, co wskazuje, że technika ta warunkuje stosunkowo szybką rehabilitację wzrokową po zabiegu.
2. Technika DMEK nie zmienia w znaczący sposób wartości keratometrii całkowitej, dzięki czemu nie indukuje przesunięcia nadwzrocznego. Odmienna sytuacja ma miejsce w przypadku techniki UT-DSAEK, która generuje istotne zmiany średnich wartości keratometrii przedniej oraz tylnej powierzchni rogówki, jak również zmiany jej wartości całkowitych. Mając na uwadze potencjalne ryzyko powstania jatrogennej wady refrakcji po zabiegu przeszczepiania rogówki metodą UT-DSAEK, u pacjentów zakwalifikowanych do keratoplastyki z wykorzystaniem tej techniki operacyjnej wskazana jest modyfikacja kalkulacji soczewki przed operacją zaćmy.
3. Różnice w pooperacyjnych wartościach ECC pomiędzy obiema technikami operacyjnymi wskazują na istotnie wyższą utratę komórek śródbłonna po zabiegu UT-DSAEK, co odzwierciedla znacząco wyższy stopień inwazyjności tej techniki w porównaniu do techniki DMEK.
4. Brak istotnych różnic w zakresie zmian całkowitych wartości parametrów topograficznych rogówki pozwala założyć że UT-DSAEK stanowi alternatywę dla DMEK, szczególnie w oczach z obecnością powikłań, z zaburzoną anatomią komory przedniej i u pacjentów niewspółpracujących.
5. Wielkość aberracji wyższego rzędu ulega stopniowej redukcji na przestrzeni rocznego okresu obserwacji, co wskazuje na długofalowość procesu przebudowy rogówki po przeszczepie.
6. Istnienie licznych zależności pomiędzy wartościami poszczególnych parametrów rogówki, korelacje pomiędzy przedoperacyjnymi wartościami parametrów topograficznych rogówki i ich zmianami po operacji, jak również pomiędzy wyjściową ostrością wzroku, a pooperacyjną grubością rogówki, wskazują na zasadność wcześniej podjętych interwencji chirurgicznej u pacjentów dotkniętych dystrofią Fuchsa lub pseudofakijną.

keratopatią pęcherzową. Można wnioskować, iż wcześniejsza interwencja terapeutyczna pozwoli osiągnąć lepsze wyniki w zakresie jakości widzenia po zabiegu, niezależnie od wybranej metody operacyjnej.

Wnioski 2 i 6 są zbyt rozbudowane. Opis ten powinien być w dyskusji. Formułowanie krótkich i logicznych wniosków jest trudne, ale tylko taka forma ma szansę na zainteresowanie czytającego. Postawienie pytań w celach pracy ułatwia na sformułowanie wniosków będących odpowiedziami na te pytania.

W dalszej części Doktorantka zamieszcza streszczenia w języku polskim i angielskim. Streszczenie kończą wnioski, które wcześniej przedstawiono w rozdziale Wnioski. Doktorantka zamieszcza dalej oświadczenia współautorów publikacji które są podstawą dysertacji. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane, starannie opisane i zawiera 89 pozycji.

Na podstawie oceny całości pracy stwierdzam, że Autorka wykazała umiejętność wyboru bardzo ciekawego, aktualnego zagadnienia naukowego. Wnioski pracy zredagowała bardzo szeroko w oparciu o przedstawione wyniki w opublikowanych dwóch artykułach. Dysertacja pt. "Wpływ keratoplastyki warstwowej tylnej na wybrane parametry rogówki - ocena tomograficzna, implikacje kliniczne" spełnia wszystkie kryteria wymagane ustawowo. Wnoszę zatem prośbę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Agnieszki Kuligowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Oddziału Klinicznego Okuliści
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. dr. med. Edward Wygoda

