

Bydgoszcz, 18.11.2016

Prof. dr. hab. med. Grażyna Malukiewicz
Katedra i Klinika Chorób Oczu
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Agnieszki Gajdowskiej pt. "Analiza zmian narządu wzroku u chorych poddawanych przewlekłej hemodializie"

Przewlekła choroba nerek (PChN) rozwijać się może przez lat prowadząc do powolnego rozwoju wielonarządowych zmian wynikających z występowania nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości, dyslipidemii oraz zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, gospodarki mineralnej i wodnoelektrolitowej. Pacjenci w zaawansowanym stadium PChN wymagają rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Szacuje się, iż na świecie 3,2 mln chorych jest leczonych z powodu schyłkowej choroby nerek, w tym 2,25 mln jest hemodializowanych. Hemodializa, wywiera istotny wpływ na jakość życia tych chorych. Procedura dializy, poprzez generowanie stresu oksydacyjnego, może prowadzić jednak do powstania niekorzystnych zmian w organizmie człowieka np. poprzez dysfunkcję śródbłonna naczyń krwionośnych i przyspieszenie rozwoju zmian miażdżycowych. Procesy zachodzące w ustroju w przebiegu PChN i prowadzonej hemodializoterapii mogą mieć też wpływ na narząd wzroku.

Wyniki opublikowanych badań na ten temat są skąpe i niejednoznaczne, co skłoniło lek. med. Agnieszkę Gajdowską do zweryfikowania i uzupełnienia panujących opinii. Wybrany przez Doktorantkę temat jest trafny i cenny nie tylko z naukowego ale też praktycznego punktu widzenia. Fakt, że nie ma wielu informacji na ten temat dodatkowo podnosi znaczenie wyboru tematyki badań.

Układ pracy jest logiczny i przejrzysty. Zawiera wszystkie wymagane elementy strukturalne typowe dla pracy naukowej, liczy 148 stron i składa się z 19. rozdziałów. Posiada spis użytych skrótów i tabel, rysunków i fotografii, co bardzo ułatwia lekturę.

We wstępie rozprawy Autorka zebrała i szczegółowo omówiła wiedzę dotyczącą przewlekłej choroby nerek, hemodializy, produktów zaawansowanej glikacji oraz ich wpływu

na narząd wzroku. W tym bardzo starannie opracowanym rozdziale Autorka w sposób precyzyjny przygotowała podstawy do sformułowania celów swej pracy badawczej.

Cel pracy został sformułowany jasno i prosto. Była nim ocena zmian występujących w narządzie wzroku u chorych z zaawansowaną PChN leczonych przewlekłą hemodializą, poszerzone o ocenę stężenia w surowicy karboksymetylolizyny.

W rozdziale „Materiał i metodyka” Doktorantka dokładnie przedstawia grupę badaną. Metodyka pracy została dobrze dobraną i szczegółowo opisana. Badanie przeprowadzono w Klinice Okulistyki i Rehabilitacji Wzrokowej II Katedry Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zastosowane kryteria włączenia i wyłączenia chorych z udziału w badaniu nie budzą wątpliwości. Grupę badaną stanowiło 72 osób w wieku średnio 65,06 lat ($SD \pm 12,07$) z chorobą nerek podzielonych na trzy grupy na podstawie wartości szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR). Pacjenci poddawani byli dokładnemu badaniu okulistycznemu obejmującemu również najnowocześniejsze techniki diagnostyczne, takie jak badanie OCT centralnej części siatkówki, dokumentację fotograficzną dna oka z oceną autofluorescencji, a także badanie poczucia kontrastu, badanie widzenia barw. Badanie poszerzono o ocenę stężenia w surowicy jednego z najlepiej poznanych produktów zaawansowanej glikacji tj. karboksymetylolizyny. Uzyskane dane poddano szczegółowo opisanej analizie statystycznej.

Wyniki Doktorantka zestawiała w 49. przejrzystych tabelach i 14. rycinach oraz szczegółowo opisała w treści. Na podkreślenie zasługuje fakt, że znaczna część wyników osiągnęła bardzo wysoką istotność statystyczną ($p < 0,001$), co podnosi ich wartość.

Autorka wykazała, że przewlekła choroba nerek ma istotny wpływ na stan czynnościowy i morfologiczny narządu wzroku: obniżenie poczucia kontrastu, zaburzenia widzenia barw, zwiększenie współczynnika defektu wzorca w perymetrii, zmiany nabłonków spojówki gałkowej oraz zmiany jakości i ilości filmu łzowego. Stwierdziła również wzrost średnicy światła naczyń żylnych, większą częstość występowania zmian w obrębie nabłonka barwnikowego obwodowej części siatkówki. Z badań tych wynika, że zastosowanie przewlekłej hemodializy nie zmienia istotnie poziomu karboksymetylolizyny, której stężenia korelują dodatnio z wartościami ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek, a ponadto hemodializa wiąże się ze zmniejszeniem wrażliwości siatkówki na światło oraz wpływa na poprawę wyników widzenia barw. Warto zwrócić uwagę, że dane z piśmiennictwa, dotyczące wpływu hemodializy na ciśnienie

wewnątrzgałkowe są niejednoznaczne. Na wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych w zaawansowanych stadiach PChN według Doktorantki może więc mieć wpływ nie tylko stres oksydacyjny, ale i wzrost stężenia AGE. Okazało się też jednak, że hemodializa przyczynia się do pogorszenia jakości warstwy lipidowej filmu łzowego, zwiększenia częstości występowania zaćmy i rozwoju zmian miażdżycowych naczyń tętniczych siatkówki.

W rozdziale „Omówienie wyników i dyskusja” Doktorantka szczegółowo zestawia uzyskane wyniki z danymi z piśmiennictwa i jasno przedstawia swój pogląd. Cytuje 222 prace, w większości anglojęzyczne z ostatnich lat. Piśmiennictwo jest dobrane starannie i właściwie wykorzystane w tekście rozprawy. Krytyczna i błyskotliwa interpretacja wyników dowodzi doskonałej znajomości tematu i aktualnej literatury.

Należy zwrócić uwagę, że w pracy tej po raz pierwszy przeprowadzono badania porównujące wartości poczucia kontrastu oraz widzenia barwnego u chorych w zaawansowanych PChN poddawanych hemodializom. Innym nowatorskim spostrzeżeniem jest stwierdzenie wyraźnej autofluorescencji w tych grupach pacjentów. Interpretacja powyższych wyników jest trudna, gdyż w dostępnym piśmiennictwie brak jest publikacji na ten temat. Niezwykle interesujący jest też fakt, że zmiany występujące w przebiegu suchej postaci AMD - druzy i nieregularności w obrazie nabłonka barwnikowego siatkówki znamienne częściej dotyczyły pacjentów z grupy hemodializowanych. Ciekawą obserwacją jest także częstsze występowanie wybiórczego barwienia nabłonka spojówki gałkowej w grupach chorych w późnych stadiach PChN.

Ostatecznym podsumowaniem pracy jest 5 wniosków, które wypływają logicznie z całości rozprawy i znajdują odniesienie w postawionych celach pracy. Wniosek 5. ma szczególne znaczenie dla okulistów wskazując na zasadność objęcia chorych w zaawansowanych stadiach PChN regularnymi badaniami okulistycznymi.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji praca jest bardzo interesująca i nowatorska, a wyniki badań pozwalają spojrzeć na problematykę zmian czynnościowych w narządzie wzroku występujących u chorych hemodializowanych z zupełnie nowej perspektywy. Doktorantka podejmuje problem o dużym znaczeniu praktycznym. Fakt, że nie ma wielu informacji na ten temat, dodatkowo podnosi znaczenie wyboru tematyki badań i sprawia, że badania są wyjątkowo istotne i cenne. W wielu kwestiach Autorka podkreśla potrzebę dalszych badań. Ta ostrożna postawa świadczy pozytywnie o rzetelności w pracy

badawczej lek. med. Agnieszki Gajdowskiej. Biorąc pod uwagę, iż przedstawione obserwacje nie znajdują dotąd wyjaśnienia, stanowić mogą interesujący kierunek dalszych poszukiwań.

Na zakończenie chciałabym podkreślić dojrzałość przeprowadzonych wywodów i wysuwania wniosków i staranne opracowanie redakcyjne, estetykę wydania, czytelną oprawę graficzną.

Całość recenzowanej pracy lek. med. oceniam bardzo wysoko. Doktorantka wykazała się umiejętnością prawidłowego zaplanowania, wykonania i opracowania wybranego problemu badawczego a jej skonstruowanie świadczy, że Doktorantka potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy.

Stwierdzić zatem mogę z pełnym przekonaniem, że praca pt. "Analiza zmian narządu wzroku u chorych poddawanych przewlekłej hemodializie" w spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. W tej sytuacji stawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Agnieszki Gajdowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o przyznanie wyróżnienia ze względu na nowatorskie wartości poznawcze pracy i praktyczne aspekty przeprowadzonych badań.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Chorób Oczu

Prof. dr hab. med. Grażyna Malukiewicz