

# OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

lek. Med. Marii Turskiej

## pt. Ocena funkcji wzrokowych u dzieci po laseroterapii pierwotnie nieunaczynionej siatkówki z powodu retinopatii wcześniaków

Według WHO każdego roku na świecie rodzi się 15 milionów dzieci urodzonych przedwcześnie, co stanowi od 5 do 18% noworodków. Postęp w dziedzinie intensywnej terapii neonatologicznej spowodował paradoksalnie znaczny wzrost przeżywalności dzieci przedwcześnie urodzonych ze skrajnie niską masą urodzeniową. Efektem tego liczba retinopatii wcześniaków gwałtownie wzrasta.

Następstwem wcześniactwa może być wystąpienie niepożądanych następstw dotyczących w szczególności niedoboru masy ciała oraz niedorozwoju wielu tkanek i narządów. Jedną z tych nieprawidłowości jest retinopatia wcześniaków (*retinopatia neonatorum*), zwana też ROP (od *Retinopathy of Prematurity*), będąca ciężkim uszkodzeniem siatkówki związanym z patologicznym rozplemem naczyniowym. Unaczynienie siatkówki rozpoczyna się w 4. miesiącu życia płodowego i postępuje od tarczy nerwu wzrokowego na obwód. Od strony nosa rozwój unaczynienia siatkówki kończy się w 8. miesiącu życia płodowego, od strony skroni zaś w 2.–3. tygodniu po porodzie u donoszonego noworodka. U dzieci urodzonych przedwcześnie na obwodzie istnieją więc duże obszary nieunaczynionej siatkówki, których wielkość zależy od wieku ciążowego dziecka. Proces dojrzewania i rozwoju naczyń siatkówki trwa u nich zatem przez pierwsze miesiące życia. Jednak im większa niedojrzałość, tym większe ryzyko wystąpienia retinopatii. Do uszkodzenia niedojrzałych naczyń siatkówki na granicy strefy unaczynionej i nieunaczynionej dochodzi

wskutek zaburzenia równowagi pomiędzy procesami oksydacyjnymi i antyoksydacyjnymi w tej tkance.

Szacuje się, że choroba występuje u ok. 20% wcześniaków w Polsce, z czego co piaty wymaga leczenia. W 1999 roku zaawansowana retinopatia zajmowała drugie miejsce jako przyczyna ślepoty w Polsce oraz pierwsze miejsce jako przyczyna niepełnosprawności związanej z obniżoną funkcją wzroku.

Pierwotnie w latach 50. XX w. badania doprowadziły do powstania koncepcji, że zbyt duża podaż tlenu jest najważniejszym czynnikiem ryzyka retinopatii wcześniaków. Obecnie już wiadomo, że tlen nie jest ani konieczny, ani jedyny, ani wystarczający dla powstania wcześniaczych zmian w siatkówce. Wymienia się kilkadziesiąt różnych czynników związanych zarówno z ciążarną, jak i noworodkiem, które mogą mieć wpływ na powstanie i dynamikę rozwoju choroby. Jednak najważniejsze znaczenie mają niska masa urodzeniowa i młody wiek ciążowy

Retinopatia wcześniaków jest schorzeniem, w przebiegu którego wyróżnia się 2 fazy: czynną i regresji. Ocena obrazu klinicznego fazy czynnej opiera się na Międzynarodowej Klasyfikacji Retinopatii Wcześniaków i uwzględnia stopień zaawansowania zmian siatkówkowych, lokalizację zmian na dnie oka oraz obszar, jaki zajmują. W ocenie rozwoju procesów retinopatii bierze się również pod uwagę obecność dodatkowych cech na dnie oczu, takich jak objaw plus, preplus, zmiany typu „popcorn”, choroba progowa, przedprogowa, czy forma AP-ROP.

Zgodnie z rekomendacją Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego Sekcji Okulistyki Dziecięcej badaniu powinny podlegać dzieci urodzone w/lub przed 33 tygodniem wieku ciążowego z urodzeniową masą ciała równą lub mniejszą niż 1800 g, a także noworodki urodzone powyżej 33 tygodnia z masą ciała wyższą niż 1800 g z

niewydolnością oddechową, niskim przyrostem masy ciała i stanem ogólnym wskazującym na wysokie ryzyko rozwoju retinopatii wcześniaków.

Z uwagi na postępowanie choroby, kwalifikacja do leczenia wymaga systematycznego, indywidualnego monitorowania jej przebiegu w celu określenia właściwego okresu rozwoju choroby, w którym można rozpocząć leczenie. Wskazania do leczenia ROP podejmowane są na podstawie oceny okulistycznej dna oczu.

Leczenie retinopatii ma na celu zahamowanie rozrostu naczyń i włóknistych proliferacji do ciała szklanego i niedopuszczenie do odwarstwienia siatkówki. Jedynym skutecznym postępowaniem jest zniszczenie obwodowej, nieunaczynionej części siatkówki, co zapobiega nadmiernej produkcji przez nią czynników naczyniotwórczych (tzw. naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu – VEGF) i powstawaniu nowych, nieprawidłowych naczyń, co zabezpiecza centralną część siatkówki, która ma już prawidłowo rozwinięte naczynia. Obecnie stosuje się głównie przezręczną fotokoagulację laserową.

W przypadku gdy ośrodki optyczne oka nie są przezroczyste, a przez to nie można skierować promieniowania laserowego na siatkówkę, można wykonać przetwardówkowo krioterapię.

W końcowych stadiach rozwoju choroby, po ustabilizowaniu czynnego procesu, stosuje się w uzasadnionych przypadkach, leczenie chirurgiczne, takie jak operacje odwarstwionej siatkówki i operacje szkliskowo-siatkówkowe. W wielu przypadkach nie przynoszą one jednak oczekiwanych rezultatów i nie powodują poprawy widzenia. Obecnie podejmuje się leczenie farmakologiczne ROP w postaci doszkliskowych iniekcji preparatów będących monoklonalnym przeciwciałem śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (anty-VEGF), które blokują czynniki odpowiedzialne za rozwój naczyń.

Badania ostatnich lat wskazują na efektywne leczenie retinopatii wcześniaków; brak jest jednak danych na temat oceny funkcji wzroku u dzieci poddanych laseroterapii

pierwotnie nieunaczynionej siatkówki i doszklistkowej iniekcji antyVEGF z powodu retinopatii wcześniaków w powiązaniu z oceną jakości życia. Z powyższych względów uważam, że podjęcie przez lek. Marię Turską badań nad szczegółową oceną okulistyczną funkcji wzrokowych u wcześniaków oraz analiza informacji dotyczących jakości życia dzieci i ich rodzin po wyżej wymienionym leczeniu jako tematu pracy doktorskiej jest oryginalnym, trafnym i w pełni uzasadnionym wyborem.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska posiada klasyczny układ obejmujący 147 stron maszynopisu i zawiera 25 rycin, 50 tabel oraz 180 pozycji piśmiennictwa.

W pierwszej części obszernego, liczącego 32 strony wstępu lek. med. Maria Turska omówiła rozwój gałki ocznej w życiu płodowym i fazy jej rozwoju po urodzeniu. Następnie przedstawiła rozwój naczyń siatkówki oraz czynniki etiologiczne i ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków. Omówiła również aktualne zalecenia badań przesiewowych, znaczenie oceny funkcjonalnej widzenia oraz wskazania do leczenia ROP, ze szczególnym uwzględnieniem metod leczenia retinopatii wcześniaków i zmian patologicznych narządu wzroku po ROP. Dobór zagadnień poruszanych we wstępie przez Doktorantkę ściśle wiąże się z tematem pracy i w znakomity sposób wprowadza czytelnika w sferę prowadzonych badań. Tekst tego rozdziału jest napisany przejrzysto i świadczy o dużej praktycznej wiedzy medycznej i dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki.

Cel pracy sformułowany jest precyzyjnie i jasno i dotyczy oceny funkcji wzroku u dzieci poddanych laseroterapii pierwotnie nieunaczynionej siatkówki i doszklistkowej iniekcji antyVEGF z powodu retinopatii wcześniaków oraz analizy jakości życia dzieci i ich rodzin.

W podrozdziale pracy Materiał i Metody lek. Maria Turska dokonała charakterystyki grupy badanej w odniesieniu do parametrów medycznych ogólnych i okulistycznych oraz oceny funkcjonowania dzieci w otoczeniu przez ich rodziców, z użyciem kwestionariusza do oceny jakości życia dzieci i ich rodzin. Przedstawiła również opis i ocenę wybranych funkcji

wzrokowych dotyczących oczopląsu, choroby zezowej, ostrości wzroku, wrażliwości na kontrast, refrakcji i widzenia przestrzennego z zastosowaniem nowoczesnych urządzeń.

Niewątpliwą zaletą pracy jest uwzględnienie indeksu CVFQ do oceny jakości życia z wykorzystaniem w 2 formularzy: dla dzieci poniżej 3 roku życia i dla dzieci starszych. Analiza statystyczna danych została oparta o prawidłowo dobrane testy i nie budzi wątpliwości.

Wyniki badań stanowią z pewnością najbardziej wartościową częścią pracy. Doktorantka obszernie i szczegółowo przedstawia wyniki swojej analizy we wszystkich możliwych aspektach. Uzyskane wyniki badań zostały przedstawione zarówno opisowo, jak i w tabelach oraz w formie graficznej na rycinach, co bardzo ułatwia analizę danych.

W dalszej części rozprawy doktorantka dogłębnie i w sposób krytyczny omawia własne wyniki badań, porównując je z rezultatami uzyskanymi przez innych autorów. Sprawnie prowadzona dyskusja świadczy zarówno o ugruntowanej wiedzy medycznej Doktorantki, jak również o dojrzałości naukowej. Rozprawę kończy 11 wniosków, które są odpowiedzią na postawione cele badawcze. Doktorantka udowodniła, że retinopatia wcześniaków jest poważnym schorzeniem wpływającym na rozwój dziecka, jego funkcje widzenia oraz jakość życia dziecka i jego rodziny. Około 70% dzieci po leczeniu retinopatii wcześniaków osiągnęło pełną lub nieznacznie obniżoną ostrość wzroku, 26% miło osłabione funkcje wzrokowe, zaś u 4% wystąpiła ślepotą jako powikłanie ROP. U 96% dzieci w wieku poniżej 3 lat i 65% poniżej 3 lat stwierdzono wadę refrakcji (głównie krótkowzroczność i astygmatyzm), u 36% zez, u 16,2% oczopląs i u 13,5% dzieci obniżone poczucie kontrastu. Częstość wystąpienia znaczącej wady wzroku była 2-krotnie mniejsza po terapii anty VEGF niż po laseroterapii. Obniżone funkcje wzrokowe oraz niższy indeks jakości życia dotyczył dzieci z wczesnym wiekiem urodzeniowym, towarzyszącymi zaburzeniami neurologicznymi, niską masą urodzeniową oraz po leczeniu ciężkich postaci choroby. Dzieci po leczeniu

retinopatii wcześniaków powinny podlegać badaniu okulistycznemu w wieku około 6 miesiąca życia, a następnie okresowej kontroli wzroku nie rzadziej niż co 6 miesięcy. Schorzenia okulistyczne u dzieci z ROP powodowały obniżenie jakości życia pacjentów oraz ich rodzin, które wymaga wdrożenia rehabilitacji oraz wsparcia psychologicznego i tyflopedagogicznego.

W tej części pracy doktorskiej moje zastrzeżenie dotyczy zbyt dużej ilości i rozbudowania wniosków.

Należy podkreślić, że wnioski z pewnością będą przydatne zarówno w klinicznym podejściu do oceny dzieci z retinopatią wcześniaków, jak i praktycznym aspekcie związanym z poprawą jakości życia dzieci i ich rodziców. Wnoszą również istotną i nowatorską wiedzę do badań nad kompleksową oceną pacjentów z ROP, ze szczególnym uwzględnieniem testów czynnościowych narządu wzroku w grupie dzieci po leczeniu tej jednostki chorobowej.

Piśmiennictwo zostało dobrane właściwie i napisane w kolejności cytowania, co znacznie ułatwia czytanie pracy. Większość cytowanych prac jest napisana po angielsku i pochodzi z ostatnich 5 lat. W tej części rozprawy zauważyłam drobne błędy edytorskie w redagowaniu piśmiennictwa, które w żaden sposób nie wpływają na całościową bardzo pozytywną ocenę pracy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny rozprawa została wykonana rzetelnie, o czym świadczy bardzo szczegółowa analiza danych i umiejętność samodzielnego rozwiązania problemu naukowego. Praca jest napisana poprawnym, zrozumiałym i precyzyjnym językiem.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca spełnia wszelkie warunki ustawowe stawiane rozprawom doktorskim. W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Marii Turskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Białystok, 8 maja 2018 roku

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Mrugacz

  
Prof. dr hab. n. med.  
Małgorzata Mrugacz  
specjalista chorób oczu  
5044334