

Lublin, 2 lutego 2021 r.

Prof. dr hab. Anna Drelich - Zbroja
Zakład Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii
Katedra Radiologii, Uniwersytet Medyczny
w Lublinie

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

lek. Doroty Walasik-Szemplińskiej

pt. „Wpływ jodu radioaktywnego na parametry przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej w badaniu dopplerowskim u pacjentów z nadczynnością tarczycy”

Orbitopatia tarczycowa stanowi poważny problem kliniczny w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby Gravesa-Basedowa. Szacuje się, że może dotyczyć nawet 20-25% chorych. U jej podłoża leży ekspresja receptorów dla hormonu stymulującego tarczycę (TSHR), identycznego jak w gruczole tarczowym, w obrębie fibroblastów i adipocytów oczodołu. Typowe dla choroby Gravesa-Basedowa autoprzeciwciała skierowane przeciwko TSHR (TRAb, ang. TSH receptor antibodies) aktywują wyżej wymienione komórki, inicjując tym samym lokalny stan zapalny. Wskutek reakcji zapalnej, proliferacji fibroblastów, ale również akumulacji hydrofilnych glikozaminoglikanów (w tym kwasu hialuronowego), dochodzi do istotnego zwiększenia objętości tkanki łącznej zagławkowej. Powyższym zmianom towarzyszy pogrubienie mięśni okoruchowych. Orbitopatia Gravesa może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia i jakości życia pacjentów, zwłaszcza w kontekście rozwoju neuropatii nerwu wzrokowego. Z tego względu, niezwykle istotnym jest rozpoznanie grupy osób cierpiących na chorobę Gravesa-Basedowa o zwiększonym ryzyku rozwoju orbitopatii i wdrożenie adekwatnych metod leczenia. Niestety, pomimo wprowadzenia licznych skal oceny klinicznej oraz posiłkowania się mianem przeciwciał TRAb we krwi obwodowej,

dotychczas nie udało się wyodrębnić specyficznego dla choroby Gravesa-Basedowa, powtarzalnego, ilościowego czynnika prognostycznego rozwoju oftalmopatii. Nowym, obiecującym narzędziem diagnostycznym wydaje się być ultrasonografia dopplerowska, umożliwiająca ocenę charakteru i prędkości przepływu krwi w naczyniach oczodołu. Lokalne zmiany anatomopatologiczne zachodzące w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa w sąsiedztwie gałki ocznej przekładają się bowiem na notowane parametry hemodynamiczne. Znakomita większość doniesień naukowych poddaje analizie modyfikacje przepływu krwi w żyły ocznej górnej, pozostawiając naczynia tętnicze oczodołu swoistą *terra incognita*.

W przedłożonym do recenzji cyklu publikacji stanowiącym podstawę rozprawy doktorskiej, Pani lek. Dorota Walasik-Szemplińska podejmuje złożoną problematykę zmian hemodynamicznych zachodzących w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Na wspomniany cykl składają się trzy pełnotekstowe artykuły naukowe o łącznym współczynniku wpływu Impact Factor (IF) 5,393 oraz punktacji MNiSW 270, w tym dwie prace oryginalne oraz jedna, uzupełniająca je praca pogładowa. Szczególnie wartym podkreślenia jest fakt, że wszystkie opracowania ukazały się w języku angielskim, na łamach renomowanych periodyków zagranicznych, tj. *Frontiers in Endocrinology* (wyd. Frontiers Media, Louzanne, Szwajcaria) IF 3,634; *Journal of Ultrasound in Medicine* (oficjalne czasopismo American Institute of Ultrasound in Medicine, wyd. Wiley) IF 1,759; *Thyroid Research* (wyd. BMC/Springer Nature) MNiSW 100 pkt. Tym samym, wyniki badań prowadzonych przez Doktorantkę są dostępne nie tylko dla odbiorców rodzimych, ale również międzynarodowych. Wszystkie opublikowane prace, zarówno oryginalne jak i pogładowa, posiadają typowy układ dla danego charakteru publikacji, opatrzone są przejrzystymi tabelami oraz wysokiej jakości rycinami.

W pierwszej z publikacji oryginalnych Doktorantka badała wpływ nadczynności tarczycy na parametry hemodynamiczne w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki.

Badania przeprowadzono zarówno u pacjentów z rozpoznaniem choroby Gravesa-Basedowa bez objawów orbitopatii (n=44), jak i chorych z nadczynnym wolem guzkowym (n=38). Uzyskane wyniki skonfrontowano z pomiarami w grupie zdrowych ochotników (n=45). Pomimo braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów o różnej etiologii tyreotoksykozy, wykazano odmienności hemodynamiczne w stosunku do osób zdrowych (wzrost PSV i EDV przy stałym RI w tętnicy ocznej; wzrost RI z towarzyszącym wzrostem PSV i spadkiem EDV w tętnicy środkowej siatkówki). Obserwacja dotycząca wzrostu oporu naczyniowego w tętnicy środkowej siatkówki sprowokowała Doktorantkę do dalszych poszukiwań przyczyny tego stanu w kontekście praw dynamiki płynów – w tym twierdzenia Hagedena-Poiseuille'a.

Po ustaleniu wpływu hormonów tarczycy na krążenie ogólnoustrojowe i wynikających z tego zmian w przepływie krwi w tętnicach oczodołu, w drugiej z prac oryginalnych Doktorantka podjęła próbę wyodrębnienia cech charakterystycznych dla choroby Gravesa-Basedowa oraz ustalenia czynników prognostycznych rozwoju orbitopatii *de novo* we wczesnym okresie po terapii jodem radioaktywnym. W tym celu porównała określone parametry hemodynamiczne pomiędzy pacjentami z chorobą Gravesa-Basedowa oraz wolem guzkowym w trzech punktach czasowych (przed leczeniem, w 2 i 4 tygodnie po leczeniu jodem radioaktywnym) – skorelowanych z okresem półtrwania hormonów tarczycy. U pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa zaobserwowano przejściowy, znamieny spadek oporu naczyniowego w obrębie tętnicy środkowej siatkówki w 2 tygodnie po leczeniu; parametry hemodynamiczne uległy normalizacji po upływie 4 tygodni od podania jodu. W związku z powyższym, autorka dysertacji zaproponowała parametr RI jako pozytywny predyktor odpowiedzi na leczenie oraz braku wystąpienia orbitopatii. Dodatkowo lek. Dorota Walasik-Szemplińska udowodniła istnienie umiarkowanej, odwrotnie proporcjonalnej korelacji pomiędzy mianem przeciwciał TRAb a różnicą oporu naczyniowego (RI) w tętnicy

środkowej siatkówki pomiędzy 4. i 2. tygodniem po terapii radiojodem. Wykazała tym samym, że u pacjentów z wyższym poziomem przeciwciał w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa należy oczekiwać gorszej odpowiedzi na leczenie izotopem.

Założenia metodologiczne badań stanowiących podstawę obu publikacji odzwierciedlają skrupulatność i profesjonalizm autorki, jak również najwyższy poziom merytoryczny i sprzętowy. Kryteria włączenia pacjentów do grupy badanej zostały określone w sposób przejrzysty i fachowy, zapewniając uzyskanie wiarygodnych wyników. Doktorantka wykazała się także dobrą znajomością publikacji innych autorów w podejmowanej tematyce, prawidłowo odnosząc się w dyskusji każdego z artykułów do uzyskanych wyników własnych na tle innych autorów. Cytowane piśmiennictwo jest aktualne i właściwie dobrane.

Trzecią publikacją z cyklu jest praca pogładowa, stanowiąca kompendium wiedzy na temat zasadności stosowania glikokortykosteroidów w terapii orbitopatii tarczycowej w kontekście patomechanizmu choroby. W artykule przedstawiono powikłania wynikające ze stosowania tej (najpopularniejszej w Europie) metody terapeutycznej w oparciu o wyniki badań uwzględniające znamienne, reprezentatywne grupy pacjentów. Szczegółowo odniesiono się do przypadków powikłań letalnych.

Opublikowany cykl prac stanowi doskonale opracowanie na temat metody ultrasonografii dopplerowskiej i jej zastosowania w badaniu naczyń tętniczych oczodołu u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Nowoczesność, interdyscyplinarny charakter i znanstwo zaprezentowane w recenzowanej rozprawie doktorskiej, jak również jej walory użytkowe sprawiają, iż wiedza zawarta w dysertacji powinna być szeroko rozpropagowana wśród specjalistów sprawujących opiekę nad pacjentami z chorobami gruczołu tarczowego. Zakres wiedzy zawarty w przytoczonych artykułach wykracza poza powszechnie przyjęte kryteria stawiane przed pracami doktorskimi.

Rozprawa doktorska lek. Doroty Walasik-Szemplińskiej w przekonaniu recenzenta spełnia wszelkie warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w dziedzinie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). Z tego też względu przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na wysoką wartość merytoryczną i praktyczną dysertacji oraz jej nowatorski charakter wnoszę o jej wyróżnienie zgodnie z kompetencjami Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Prof. dr hab. Anna Drelich – Zbroja

