

Kierownik Kliniki Okulistyki

Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

**Ocena rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Doroty Walasik-Szemplińskiej p.t. „Wpływ jodu radioaktywnego na parametry przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej w badaniu dopplerowskim u pacjentów z nadczynnością tarczycy”**

**opierającej się na cyklu trzech publikacji**

Rozprawa doktorska Lek. Doroty Walasik-Szemplińskiej oparta jest na cyklu dwóch publikacji, powstałych na podstawie zgromadzonego materiału badawczego i trzeciej pracy poglądowej będąca klinicznym uzasadnieniem konieczności poszukiwania metod diagnostycznych służących poprawie skuteczności wczesnej identyfikacji pacjentów z ryzykiem zaostrenia lub wystąpieniem *de novo* orbitopatii tarczycowej.

Opublikowane prace badawcze to:

Walasik-Szemplińska D, Kamiński G, Mańczak M, Widłak J, Sudół-Szopińska I.

**A Comparison of Doppler Flow Parameters in the Ophthalmic Artery and Central Retinal Artery in Patients With Graves' Disease and Toxic Nodular Goiter.**

*Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:707.

Published 2019 Oct 17. doi:10.3389/fendo.2019.00707 [1]

IF: 3,634, punctual MNiSW: 100 pkt

Walasik-Szemplińska D, Kamiński G, Sudół-Szopińska I.

**The impact of radioactive iodine treatment on Doppler flow parameters in the central retinal artery and ophthalmic artery in patients with hyperthyroidism.** [published online ahead of print, 2020 Jul 22]. *J*

*Ultrasound Med*. 2020;10.1002/jum.15401. doi:10.1002/jum.15401 [2]

IF: 1,759, punktacja MNiSW: 70 pkt

Praca poglądowa:

Walasik-Szemplińska D, Kamiński G, Sudół-Szopińska I.

Life-threatening complications of high doses of intravenous methylprednisolone for treatment of Graves' orbitopathy. *Thyroid Res.* 2019;12:13.

Published 2019 Dec 23. doi:10.1186/s13044-019-0074-0 [3]

Punktacja MNiSW: 100 pkt

Orbitopatia tarczycowa jest autoimmunologicznym procesem zapalnym tkanek miękkich, najczęściej związanym z chorobą Gravesa-Basedowa. Dla lekarzy okulistów stanowi wyzwanie pod względem diagnostycznym, oceny progresji i sposobów leczenia. Metoda ultrasonografii dopplerowskiej naczyń pozagałkowych wykorzystywana jest w wielu schorzeniach o podłożu naczyniowym, rozrostowym czy zapalnym. Badania przepływu w tętnicach oczodołu aż do tętnic rzęskowych i tętnicy środkowej siatkówki nadal nie są powszechnie stosowane. Doktorantka zajęła bardzo ciekawym tematem znalezienia takich parametrów przepływu w naczyniach oczodołu, aby były czułe i swoiste na tyle żeby różnicowały proces zapalny toczący się w oczodole od zmian hemodynamicznych występujących we wszystkich naczyniach organizmu pod wpływem tyreotoksykozy.

Rozprawa doktorska pod tytułem „Wpływ jodu radioaktywnego na parametry przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej w badaniu dopplerowskim u pacjentów z nadczynnością tarczycy” została oparta na cyklu trzech publikacji. Pierwsze dwie zawierają własny materiał badawczy, trzecia praca poglądowa stanowi kliniczne uzasadnienie konieczności poszukiwania nowych metod wczesnej diagnostyki wystąpienia lub progresji orbitopatii tarczycowej, opisując ciężkie somatyczne powikłania leczenia orbitopatii tarczycowej pulsami metylprednizolonu.

Doktorantka Lek. Dorota Walasik-Szemplińska

sformułowała następujące cele swojej pracy badawczej:

1. Porównanie parametrów przepływów w tętnicy środkowej siatkówki (CRA, Central Retinal Artery) i tętnicy ocznej (OA, Ophthalmic Artery) u osób z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i wolem naczynnym oraz w grupie osób zdrowych.
2. Ocena wpływu nadczynności tarczycy oraz zmian hemodynamicznych na naczynia oczodołu.
3. Wyjaśnienie przyczyny wzrostu współczynnika oporu (RI, Resistance Index) w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa mimo braku klinicznych cech orbitopatii tarczycowej.
4. Ocena parametrów przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej metodą Dopplera u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez cech orbitopatii tarczycowej (punktacja w skali Clinical Activity Score, CAS = 0) i wolem naczynnym po podaniu jodu radioaktywnego.

5. Znalazienie charakterystycznych dla choroby Gravesa-Basedowa zmian w parametrach przepływów, które mogłyby świadczyć o podwyższonym ryzyku wystąpienia *de novo* orbitopatii tarczycowej we wczesnym okresie po leczeniu radiojodem.
6. Zbadanie korelacji między parametrami przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej a parametrami biochemicznymi u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa.

Pracę badawczą podzieliła na dwie części.

1. W pierwszej części porównano parametry przepływów w tętnicy środkowej siatkówki oraz tętnicy ocznej w trzech grupach: pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, pacjentów z wolem nadczynnym tarczycy oraz u zdrowych ochotników.
2. Druga część pracy polegała na analogicznym porównaniu parametrów przepływów w naczyniach oczodołowych u pacjentów z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa oraz wola nadczynnego tarczycy, po podaniu jodu radioaktywnego J131.

Grupę badawczą stanowiło 82 pacjentów z nadczynnością tarczycy: 44 osoby z chorobą Gravesa-Basedowa oraz 38 osób z wolem nadczynnym. Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych ochotników.

Z badania doktorantka wykluczyła pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i współistniejącymi cechami aktywności orbitopatii tarczycowej (CAS  $\geq$  1), pogrubieniem mięśni gałkoruchowych, wadami refrakcji (wysoką nadwzrocznością, krótkowzrocznością) jaskrą oraz ze wszystkimi innymi stanami mogącymi skutkować zaburzeniami przepływów w naczyniach oczodołu.

U pacjentów wykonano badania biochemiczne, pełne badania okulistyczne zgodne z wytycznymi Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Gravesa, badanie ciśnienia tętniczego i częstości serca, badanie ultrasonograficzne przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej metodą Dopplera,

Uzyskane przez doktorantkę wyniki wskazują na ogólnoustrojowy wpływ nadczynności tarczycy i wywołanego nadczynnością przepływu hiperkinetycznego na naczynia oczodołu, niezależnie od przyczyny hipertyreozy.

Druga część badania polegała na badaniu przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej dwa i cztery tygodnie po podaniu jodu radioaktywnego, korelowano je ze stężeniem TSH, FT3, FT4 u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa z parametrami przepływów w grupie pacjentów z nadczynnością tarczycy o innym podłożu.

Doktorantka udowodniła, że podanie jodu radioaktywnego nasilało cechy przepływu hiperkinetycznego, niezależnie od przyczyny nadczynności.

Na podstawie przeprowadzonego badania Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

1. Podanie jodu radioaktywnego w leczeniu nadczynności tarczycy powoduje nasilenie cech przepływu hiperkinetycznego w naczyniach oczodołu, niezależnie od przyczyny nadczynności.
2. Wzrost współczynnika RI w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa mimo braku cech orbitopatii tarczycowej jest wynikiem przepływu hiperkinetycznego w naczyniu o małej średnicy, co wynika z prawa Hagena-Poiseuille'a, w którym udowodniona jest zależność między szybkością przepływu krwi i opornością naczynia od jego średnicy. Tym samym należy przyjąć, że w warunkach nadczynności tarczycy wywołującej przepływ hiperkinetyczny w naczyniu o małej średnicy wzrasta opór naczyniowy.
3. We wczesnym okresie po podaniu jodu radioaktywnego (dwa tygodnie) u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez cech orbitopatii tarczycowej obserwuje się statystycznie istotne zmniejszenie wartości RI w tętnicy środkowej siatkówki w porównaniu z wartością u pacjentów z wolem nadczynnym.
4. Cztery tygodnie po podaniu jodu radioaktywnego parametry przepływu w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej nie wykazują statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z parametrami przepływów przed podaniem jodu radioaktywnego zarówno u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez cech orbitopatii, jak i z wolem nadczynnym.
5. Zmniejszenie wartości wskaźnika RI w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa we wczesnym okresie po podaniu jodu radioaktywnego może być dobrym czynnikiem prognostycznym skuteczności leczenia jodem promieniotwórczym i wskaźnikiem braku wystąpienia orbitopatii tarczycowej po zastosowaniu jodu radioaktywnego.

Ostania praca z cyklu prac jest szerokim omówieniem najcięższych, zagrażających życiu somatycznych powikłania leczenia systemowego orbitopatii tarczycowej. Doktorantka opisała, także szczegółowo, możliwy mechanizm ich wystąpienia. Na podstawie wybranych przypadków przedstawiła rekomendacje i środki ostrożności przed rozpoczęciem leczenia orbitopatii tarczycowej dożylnymi pulsami metylprednizolonu.

Rozprawa doktorska liczy 129 stron, 11 tabel i 2 ryciny, posiada staranny układ edytorski, typowy podział dla tego typu rozpraw, załączniki dotyczące używanych w pracy skrótów, tabel i rycin, zgodę komisji bioetycznej, oświadczenia współautorów opublikowanych prac, 89 pozycji piśmiennictwa (literatura została właściwie dobrana i cytowana,), streszczenie w języku polskim i angielskim.

Całość pracy doktorskiej świadczy o rozległej wiedzy Doktorantki na temat nadczynności tarczycy, stosowanych metod diagnostycznych i zastosowania badania dopplerowskiego w prognozowaniu progresji.

Z przyjemnością zapoznałam się z całością prac Doktorantki.

Podsumowując rozprawa doktorska 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**" spełnia wszystkie wymogi  
stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych.

Zwracam się, zatem z prośbą do wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego  
Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz  
jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Kierownik Kliniki Okulistyki  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego  
  
prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek