

Dr hab. n. med. Monika Modrzejewska, prof. PUM

II Katedra i Klinika Okulistyki PUM w Szczecinie

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK. ŁUKASZ KOŁODZIEJSKI

Tytuł pracy: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wybranych metod leczenia stożka rogówki.

Rozprawa doktorska została opracowana przez lek. Łukasza Kołodziejskiego na podstawie otrzymanych wyników wykonanych procedur chirurgicznych zastosowanych w leczeniu stożka rogówki.

Promotorem rozprawy doktorskiej jest prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek.

Istotna częstość występowania stożka rogówki wśród populacji przede wszystkim młodych osób stwarza konieczność poszukiwania nowych, lub udoskonalania już istniejących sposobów leczenia, które mogą być bardziej skuteczne w poprawie końcowej ostrości wzroku.

Wieloczynnikowa etiologia tego schorzenia powoduje, że stosowanie różnorodnych metod leczenia nie przynosi spodziewanych, korzystnych efektów w poprawie funkcji widzenia, co może potwierdzać fakt, że współczesna medycyna nie dysponuje skutecznymi metodami terapii stożka rogówki. Stąd też, zwiększenie skuteczności leczenia, jak też osiągnięcie bezpieczeństwa i dobrych wyników w funkcji anatomicznej i czynnościowej narządu wzroku u pacjentów ze stożkiem rogówki jest tematem ciągle aktualnym. Wnikliwe spojrzenie na rezultaty stosowanych procedur chirurgicznych i laserowych rogówki lub na wyniki połączenia tych procedur, pozostaje cenną obserwacją mającą na celu modyfikację dotąd stosowanych metod leczenia pozwalającą na wypracowanie nowych, bardziej skutecznych metod terapii, przy minimalizacji powikłań, co jest tematem recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska posiada standardowy układ, zgodny z przyjętym w opracowaniu prac doktorskich.

Poprawność konstrukcyjna pracy jest prawidłowa. Praca zawiera 158 stron, w tym: spis treści streszczenie w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa (82 cytowane pozycje, 6 stron), wyjaśnienia używanych skrótów (1 strona), oraz składa się z typowych 8 rozdziałów (wstęp – 17 str., podstawy naukowe pracy - 7 str., założenia i cel pracy – 1 Str., materiał i metodologia - 8 str. , wyniki – 92 str., podsumowanie wyników 3 str., dyskusja i omówienie wyników - 13 str., wnioski - 1 str/, podsumowanie - 2 str.). Dodatkowo w rozprawie zamieszczono 63 tabele, 9 rycin, 1 schemat i 30 wykresów.

Tytuł pracy odzwierciedla podjęty temat i omawiane zagadnienia związane z oceną skuteczności i bezpieczeństwa wybranych metod leczenia stożka rogówki. Tytuł pracy został sformułowany prawidłowo i jest przejrzysty.

Wstęp pracy wprowadza we właściwą tematykę badań i właściwie uzasadnia cele pracy. Poprzez zdefiniowanie istoty schorzenia. Doktorant przedstawia charakterystykę tej jednostki

chorobowej, oraz omawia współwystępowanie stożka rogówki w wielu jednostkach chorobowych m.in. w schorzeniach degeneracyjnych siatkówki tj. retinitis pigmentosa, ślepotą Lebera, w wadach rozwojowych przedniego jak i tylnego segmentu gałki ocznej oraz w schorzeniach ogólnych jak w chorobie atopowej, zespole Downa, zespole Marfana, zespole Ehlers-Danlosa, wypadaniu zastawki dwudzielnej, wrodzonej łamliwości kości czy w upośledzeniach umysłowych.

Rozpowszechnienie występowania stożka rogówki i związanych z tym schorzeniem niekorzystnych objawów okulistycznych obejmujących stopniowe obniżanie ostrości wzroku wynikającą z nieregularnego astygmatyzmu i powiększającej się z czasem krótkowzroczności powodują, że schorzenie to nie tylko hamuje aktywność zawodową pacjentów ze stożkiem rogówki ale znacznie utrudnia życie tych młodych osób często uniemożliwiając samodzielną egzystencję. Stąd tak istotnym jest podjęcie tego właśnie tematu przez Doktoranta analizującego skuteczność różnych procedur terapeutycznych w leczeniu stożka rogówki.

Przygotowanie wstępu, wprowadzającego w szeroki wachlarz zagadnień związanych z leczeniem zachowawczym i operacyjnym stożka rogówki w oparciu o dość obszerne piśmiennictwo wskazuje na dobre przygotowanie teoretyczne Doktoranta do zaplanowanego przedsięwzięcia badawczego.

Poprzez przedstawienie w rozdziale Wstępu różnych możliwości leczenia, doktorant wymienia kolejno metody leczenia zachowawczego, w tym efekty stosowania różnych rodzajów soczewek kontaktowych, oraz przedstawia wpływ *światła UV-A na powierzchnię rogówki nasączoną ryboflawiną* (Corneal Collagen Cross-linking with Riboflavin, CXL) analizując skuteczność różnych schematów jej podawania (1. *cross-linking bez usuwania nabłonka rogówki* (epi-on CXL lub transepithelial-CXL, epi-on – bez usuwania nabłonka rogówki); 2. *pulsacyjny przyspieszony cross-linking* (pulsed accelerated cross-linking – pl-ACXL; epi-off – z usunięciem nabłonka rogówki); 3. *pulsacyjny przyspieszony cross-linking* (pulsed accelerated cross-linking – pl-ACXL) (epi-off – z usunięciem nabłonka rogówki); 4. *cross-linking wykorzystujący zjawisko jonoforezy* (epi-on – bez usuwania nabłonka rogówki). Zakończeniem omawiania pierwszego etapu pracy Wstępu jest omówienie wskazań okulistycznych ze strony rogówki do wykonania zabiegu cross-linking (CXL).

Drugim zagadnieniem szczegółowo omawianym przez doktoranta pod względem zastosowania, wskazań, czynników prognostycznych, skuteczności i niepowodzeń są zabiegi mikrochirurgiczne rogówki (MICS - minimal invasive corneoplastic surgeries), takie jak *pierścienie śródrogówkowe* (intracorneal rings – ICRS) i połączenia tej metody z innymi zabiegami MICS tj. CXL, mini-PRK, z podaniem wskazań i przeciwwskazań w stożku rogówki.

Trzecim zagadnieniem omawianym we Wstępie jest *Keratektomia fotorefrakcyjna*, metoda mikrochirurgiczna przy użyciu lasera excimerowego, *opierająca się o mapę topograficzną rogówki* - Topography guided photorefractive keratectomy (topo-PRK), której zasady działania zostały również szczegółowo przedstawione w wymienionych schorzeniach rogówki.

Czwartym zabiegiem z grupy MICS omawianym przez lekarza Łukasza Kołodzieja jest *Przeszczep warstwy Bowmana* (Bowman layer transpantation, BLT), stosunkowa nowa metoda mikrochirurgiczna mająca zastosowanie w leczeniu postępującego stożka rogówki, mająca dopiero od kilku lat obserwację w literaturze.

Po zakończeniu Wstępu, doktorant płynnie przechodzi do kolejnego **Rozdziału 2** pracy, zatytułowanego **podstawy naukowe pracy**. W Rozdziale tym doktorant omawia przyczyny mechaniczne, biochemiczne, komórkowe i dziedziczne powstawania zmian chorobowych w stożku rogówki. Przedstawia również aktualne dane na temat badań nabłonka rogówki przy użyciu nowoczesnych metod mikroskopii spekulanej oraz omawia inne techniki używane obecnie do badań diagnostycznych przedniej i tylnej powierzchni rogówki, profilu grubości rogówki, jej nabłonka i biomechaniki (Keratometr, topograf rogówki, Tomograf rogówki, Optyczna koherentna tomografia przedniego odcinka oka (AS-OCT) oraz Ocular Response Analyzer (ORA).

Drobny błąd redakcyjny podwójna strona 27 i 28.

We Wstępie doktorant zawarł również przykłady różnych klasyfikacji wymaganych do leczenia stożka rogówki tj. klasyfikacja Rabinowitza, czy Amslera-Krumeicha, ten ostatni jest podstawą do podziału zaawansowania tego schorzenia w analizowanych grupach pacjentów. Liczne zdjęcia i ryciny umieszczone w tym rozdziale pracy podkreślają walory tej części rozprawy doktorskiej, powodują zainteresowanie czytelnika z tematem i są dowodem na bezpośredni kontakt Doktoranta z leczeniem chorób rogówki.

Rozdział 3 przedstawia założenie i cel pracy, które zostały przedstawiono zwięźle i przejrzysto. Są one zgodne z analizowanym tematem pracy, którym była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aktualnych metod zapobiegania progresji stożka rogówki oraz ocena progresji stożka rogówki i występowania powikłań.

Metody lecznicze mikrochirurgiczne analizowane w pracy to: cross-linking (CXL), wszczepienie pierścieni śródrogówkowych (INTACS), wszczepienie pierścieni śródrogówkowych z następowym zabiegiem cross-linking (INTACS+CXL), cross-linking z jednoczasowym zabiegiem keratektomii fototerapeutycznej w oparciu o mapy rogówki (L+T+CXL) w grupach pacjentów dobranych pod względem zaawansowania choroby.

Rozdział 4, to Materiał i Metodologia. W przedstawionej pracy materiał kliniczny stanowili pacjenci ze stożkiem rogówki, zakwalifikowani do zabiegów operacyjnych w wieku 18-53 lata (średnia wieku 29.6). Badanie retrospektywne, z odpowiednim postanowieniem Komisji Bioetycznej CMKP KB-(W-758a/14).

Pacjentów podzielono na 5 grup w zależności od zastosowanego leczenia:

1. Cross-linking A (CXL A) (liczebność n = 60), grupa kontrolna
2. Cross-linking B (CXL B) (liczebność n = 105), grupa kontrolna
3. Pierścienie śródrogówkowe (INTACS) (liczebność n = 60),
4. Keratektomia fotorefrakcyjna w oparciu o mapę rogówki (topo-PRK) + cross-linking (CXL) (L+T+CXL) (liczebność n = 60)
5. Pierścienie śródrogówkowe + cross linking (INTACS+CXL) (liczebność n = 60).

Grupami kontrolnymi zostały grupy pacjentów, u których zastosowano cross-linking (CXL) jako jedyną metodę leczenia (grupy CXL A i CXL B). Metodologia obejmowała ocenę takich parametrów jak: ostrość wzroku bez korekcji (UVA), najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA): przed zabiegiem, 1, 3, 6, 12, 24, 36 miesięcy po zabiegu (parametr odpowiadający za jakość widzenia), keratometria maksymalna przed zabiegiem i 1, 3, 6, 12, 24, 36 miesięcy po zabiegu, astygmatyzm przed zabiegiem i 1, 3, 6, 12, 24, 36 miesięcy po zabiegu, grubość rogówki minimalna rogówki oceniana pachymetrycznie oceniana przed zabiegiem i 1, 3, 6, 12, 24, 36 miesięcy po zabiegu.

Doktorant ocenił w swojej pracy również parametry dodatkowe mające wpływ na tzw. sukces operacyjny jak: skuteczność, bezpieczeństwo i wartość liczbowa powikłań, zgodnie z przyjętymi przez siebie wskaźnikami: **skuteczność - oceniana jako stosunek nieskorygowanej ostrości wzroku w 36 miesiącu po zabiegu do tej samej przed zabiegiem**; Procedura jest skuteczna, jeżeli stosunek ten jest większy lub równy 1.0; **bezpieczeństwo** – określany był jako stosunek najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w 36 miesięcy po zabiegu do tej samej przed zabiegiem; a bezpieczeństwo zdefiniowane zostało jako bezpieczne jeżeli wartość tej zależności jest większy lub równy 1.0. W tej pracy doktorskiej poddane ocenie zostały również *powikłania* zastosowanych zabiegów operacyjnych.

Wszystkie parametry zostały ocenione przez doktoranta w tych samych warunkach i przy pomocy tych samych urządzeń. Należy podkreślić, że badania okulistyczne wykonane zostały przez Doktoranta w nowoczesnych technologiach okulistycznych, co podkreśla nowatorski charakter uzyskanych wyników.

Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu programów *Statistica 10.1 PL* oraz *MsOffice 2007* i objęła oceną statystyczną 5 (pięć) grup pacjentów, w tym 131 mężczyzn (62,7%), (n=197 oczu) i 78 kobiet (37,3%,); (n=148 oczu) w wieku 18-53 lata (średnia 29,6 lat) leczonych wcześniej wymienionymi procedurami chirurgicznymi MICS. W pracy uwzględniono podział grup na kobiety i na mężczyzn, ale wiek w badanych grupach podany jest tylko dla kobiet (str. 33). Brak podanego wieku mężczyzn (str.36). W kolejnych analizach Doktorant nie odnosi porównań otrzymanych wyników do podziału na grupy z uwagi na płeć. W omówieniu grup pacjentów rozdział 4.2/ str. 31; liczba n=60 w wymienionych grupach, umieszczona w poszczególnych kolumnach tabel odnosi się do wcześniej podanej liczebności pacjentów, choć w przedstawieniu wyników Doktorant analizuje liczbę oczu. Podobna nieścisłość pojawia się w tabeli 3/ str. 39 i wymaga uściślenia nazewnictwa w kolejnych tabelach.

W rozdziale Wyniki w tabelach dotyczących porównań w analizie zastosowano *nieparametryczny test ANOVA Kruskala-Wallis*, będący odpowiednikiem analizy jednoczynnikowej. Porównań szczegółowych ocenianych parametrów doktorant dokonywał za pomocą testu Manna-Whitney'a. W procedurze ANOVA Kruskal-Wallis w programie Statistica można wykonać porównania wielokrotne średnich rang dla wszystkich prób i wydaje się, że mogłyby być to testy wykorzystane również w tych obliczeniach / w tych analizach autor wykonał porównań przy pomocy testu Manna-Whitneya, dane te zawarto w tabelach 4-9, kolejno w tabelach 10-16, 24-30/. Kolejno w tabelach 17-23. przedstawiono porównanie cechy keratometria maksymalna (Kmax) oraz w tabelach 31-37 dla cechy pachymetria minimalna (według podanej wartości średniej i odchylenia standardowego można domniemywać, że jest rozkład normalny) i być może należało zastosować analizę wariancji z *testem np. Tukeya*. Prawdopodobnym jest, że autor zastosował te testy statystyczne, lecz w tabelce tego nie ujął. W kolejnych tabelach od 38. do 62. zastosowano *analizę Anova Friedmana*, czy obliczenia mogłyby zostać porównane innym testem niż Wilcoxon, który stosowany jest częściej do porównania dwóch grup, a przy zastosowaniu większej liczby powtarzanych pomiarów być może bardziej wymiernym byłoby użycie np. *testu Dunna z korektą Bonferroniego*.

Kolejny **Rozdział 5**, to Wyniki. Rozdział ten jest właściwym zebraniem rezultatów wykonanych badań na podstawie wielu zebranych danych. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w sposób czytelny i zrozumiały poprzez umieszczenie ich w 63 tabelach i 30 wykresach, co zwiększa przejrzystość pracy, ułatwia zapoznanie się z badanymi parametrami i co pomogło doktorantowi przekrojowe spojrzenie na analizę wykonanych badań. Zwraca uwagę duża staranność wykonanych tabel i właściwy, czytelny dobór graficznego przedstawienia wyników ocenianych parametrów. Należy podkreślić duży wkład pracy doktoranta w osiągnięcie uzyskanych wyników. Do uzupełnienia pozostają opisy tabel oraz przedstawianych wykresów, które nie zostały uwzględnione przez doktoranta i traktowane są jako drobne uchybienie w procesie redakcyjnym.

W podsumowaniu wyników (Rozdział 5.12), doktorant dokonuje podsumowania wyników badań, przedstawiając je dla każdego zabiegu chirurgicznego oddzielnie, określa je w postaci opisowej formując ocenę efektów leczenia dla każdej z wykonanych procedur MICS w obserwacji 36 miesięcznej. Uzyskane wyniki zostały prawidłowo i wyczerpująco omówione w tej części rozprawy doktorskiej, co świadczy o dobrej znajomości poruszanych zagadnień.

Analiza wyników pozwoliła doktorantowi sformułować następujące podsumowanie:

Zastosowanie laserowej korekcji opartej o topografię rogówki w połączeniu z CXL (L+T+CXL) pozwala na osiągnięcie lepszych wyników UVA w porównaniu do zastosowania tylko metody CXL (u pacjentów z mniej zaawansowanym stożkiem). Procedura INTACS nie daje lepszych końcowych wyników UVA w porównaniu do CXL (u pacjentów z zaawansowanym stożkiem). Zastosowanie CXL jako dodatkowej procedury z INTACS nie ma pozytywnego wpływu na końcową UVA w porównaniu do metody tylko INTACS. Zastosowanie laserowej korekcji opartej o topografię rogówki w połączeniu z CXL (L+T+CXL) pozwala na osiągnięcie lepszych wyników BCVA w porównaniu do samego CXL (u pacjentów z mniej zaawansowanym stożkiem). Procedura INTACS

nie daje lepszych końcowych wyników BCVA w porównaniu do CXL (u pacjentów z zaawansowanym stożkiem). Z wyników badań wynika, że zastosowanie samych pierścieni INTACS lepiej wpływa na końcowe wyniki BCVA niż zastosowanie pierścieni INTACS w połączeniu z CXL. Procedura INTACS efektywniej zmniejsza keratometrię maksymalną niż CXL wydają się też być procedury połączone INTACS z CXL. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w końcowych wynikach astygmatyzmu pomiędzy porównywanymi grupami. Zastosowanie CXL pozwala na osiągnięcie lepszych wyników końcowych pachymetrii (grubsze rogówki) w porównaniu do INTACS, co wskazuje na lepszy efekt hamowania progresji ścieńczenia rogówki po zabiegu (u pacjentów z zaawansowanym stożkiem). Wykonanie cross-linking (CXL) po uprzednim wszczępieniu INTACS nie wpływa na lepszą końcową ostrość wzroku oraz na efektywniejsze zmniejszanie astygmatyzmu (Ast), ale ma pozytywny wpływ na hamowanie progresji stożka rogówki. W grupach CXL A, CXL B, L+T+CXL oraz INTACS+CXL obserwowano poprawę i/lub stabilizację wszystkich badanych parametrów, czyli zahamowanie progresji stożka rogówki. W grupie INTACS obserwowano stopniowy, niewielki spadek grubości rogówki w badaniu pachymetrycznym w trakcie całego okresu obserwacji. Grupa, w której zastosowano cross-linking w połączeniu z laserowym modelowaniem powierzchni rogówki (L+T+CXL) osiągnęła najlepsze końcowe wartości nieskorygowanej ostrości wzroku (UVA) oraz najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA). Grupy, w których zaobserwowano największą poprawę UVA w stosunku do stanu wyjściowego to CXL A, CXL B i INTACS, a w przypadku BCVA to grupa INTACS. Chorzy operowani metodą INTACS, kolejno L+T+CXL wykazali najsilniejszy spadek keratometrii (najefektywniejsze zmniejszenie krzywizny rogówki grupy). Podobnie, najmniejszy astygmatyzm uzyskano w grupie pacjentów operowanych metodami: INTACS, CXL B oraz L+T+CXL. Największą grubość rogówki udało się zachować po operacji MICS w grupach CXL A oraz CXL B. Grupą, w której zaobserwowano najmniejszy spadek grubości rogówki jest grupa CXL A oraz CXL B.

Większość obserwowanych *powikłań*, które były parametrem również ocenianym przez doktoranta takich jak zespół suchego oka, zwiększona wrażliwość na światło, przymglenia rogówki miała charakter przejściowy i te były słabo wyrażonym objawem u badanych pacjentów. W dalszej kolejności Doktorant wskazuje na występowanie również bardziej istotnych powikłań po zabiegach MICS, które wymienia: jako perforacje rogówki, konieczność usunięcia wszczepu, czy trwałe pogorszenia widzenia. Występowanie tych poważnych powikłań po wykonanych zabiegach MICS w chorobie stożka rogówki ocenione zostało ogólnie przez Doktoranta na kilka procent.

Wydaje się jednak, że wymienione powyżej powikłania są istotnym elementem dla pacjentów przed podjęciem decyzji o planowanym zbiegu, stąd też można byłoby przed procesem wydawniczym wziąć pod rozwagę uzupełnienie tych wartości liczbowych i procentowych również i w tym miejscu pracy. Należy dodać, że te same obliczenia i wartości zostały kolejno przedstawione przez Doktoranta na str. 131. Rozdział 5.11.(Powikłania). Omówienie i analiza obserwowanych powikłań została przedstawiona w Rozdziale 6, Dyskusja. Parametry skuteczność i bezpieczeństwo przekraczały wartość 1.0 po 3 latach kontrolnych badań we wszystkich grupach badanych, co wskazuje na korzystny wpływ wykonanych i wybranych procedur chirurgicznych w leczeniu stożka rogówki.

Drobne błędy stylistyczne: str. 133, 137 (osiągnię..., wspanianym), proponuję ujednolicenie stosowanych określeń (str.132, 133, 134).

Rozdziale 6 , Dyskusja, Omówienie wyników.

Omówienie, jako kolejny rozdział rozprawy doktorskiej został napisany w sposób czytelny i zrozumiały. W dyskusji zwraca uwagę rzeczowe przedstawienie wyników badań w odniesieniu do danych z piśmiennictwa oraz właściwa interpretacja danych w odniesieniu do ich przedstawienia w dostępnej literaturze. Uzyskane wyniki zostały prawidłowo omówione w tej części rozprawy doktorskiej, co świadczy o znajomości i zainteresowaniu Doktoranta poruszonymi przez niego zagadnieniami. Wydaje się, że w tym miejscu można byłoby odnieść się do oceny nieskorygowanej i

skorygowanej ostrości wzroku w badanych grupach pacjentów, która przez Doktoranta określona została przy użyciu tablic Snellena, a kolejno opisane w dyskusji porównania dotyczą wyników ostrości wzroku wyrażonej liczbowo na tablicach log MAR, na które powołuje się Doktorant w cytowanej literaturze. W niewielkiej części tego rozdziału dotyczącej określenia skuteczności wykonanych zabiegów oraz występowania zmian w astygmatyzmie i w grubości rogówki wydaje się, że dyskusję można było poszerzyć o nieco większą ilość cytowań, pomimo że piśmiennictwo światowe posiada ograniczoną liczbę badań szczególnie w łączonych procedurach rogówkowych, które analizowane były przez Doktoranta.

Drobnym uchybieniem jest brak znaków interpunkcyjnych kończących zdania w tej części dysertacji.

Podsumowanie Wyników

Rozdział 7 Wnioski są poprawnie sformułowane. Odnoszą się do przedstawionego tematu pracy i założeń pracy. Stanowią odpowiedź na postawione przez Doktoranta cele pracy. Wnioski z przeprowadzonego doświadczenia medycznego wskazują, że wszystkie porównywane procedury są skuteczne i bezpieczne a u pacjentów z mniej zaawansowanym stożkiem rogówki (stopień 1 i 2) można zastosować metodę cross-linking (CXL) lub cross-linking (CXL) w połączeniu z keratektomią fotorefrakcyjną w oparciu o mapy rogówki (L+T+CXL), co pozwala na osiągnięcie lepszej ostrości wzroku, tym samym ograniczając stosowanie innych form mniej skutecznych korekcji tj. okulary oraz twardych i miękkich soczewek kontaktowych.

U chorych z zaawansowanym stożkiem rogówki do rozważenia pozostawiono metodę cross-linking (CXL), pierścieni śródrogówkowych (INTACS) lub kombinacji oby tych zabiegów (INTACS+CXL). Doktorant podkreśla, że zabiegi z wykorzystaniem CXL są skuteczniejsze w hamowaniu progresji stożka.

Piśmiennictwo (liczba pozycji, sposób zestawienia i cytowania)

Piśmiennictwo obejmuje 82 pozycje. Dobór literatury i ich zestawienie zostało właściwie dobrane, cytowania literatury prawidłowo umieszczone w tekście, treść przedstawianych i cytowanych prac odpowiada analizowanym i omawianym treściom. Drobne uchybienia dotyczą zmiany wiersza w poz. 5; 6; 32; 36; 44; 45; 46; 75; 76;77;78; str.153 brak roku publikacji , usunięcie hiperłączy np.: 4; 45; 46; 49; 56; 5; 75; 76; 77; 78. Błąd interpunkcyjny, znak mnożenia str. 14 i 26 /zamienić/ błędy literowe str. 19 / 7 wiersz od góry.

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim jak i angielskim zostało opracowane prawidłowo, zgodnie z przyjętymi wymogami, i przedstawione na kolejno 2,5 stronach rozprawy.

Wyjaśnienia **używanych skrótów** zostało szczegółowo przedstawione na 1 stronie rozprawy kolejno w języku angielskim jak i polskim.

Doktorant w rozprawie doktorskiej zrealizował założone przez siebie cele, wykonując samodzielny projekt badawczy. Praca jest napisana poprawnie, a drobne uchybienia stwierdzone w treści zaliczam do błędów redakcyjnych, a pojedyncze z nich wymagają wyjaśnienia. Nie mają one znaczenia merytorycznego i nie wpływają na wartość ocenianej rozprawy doktorskiej. Zrealizowana praca jest interesującym dorobkiem naukowym Doktoranta, wnosi nowe wartości poznawcze i posiada przede wszystkim nowe implikacje kliniczne w dziedzinie okulistyki jakim jest mikrochirurgia rogówki, w której obserwowany jest obecnie dynamiczny rozwój. Na podkreślenie zasługuje możliwość wykorzystania praktycznego aspektu uzyskanych wyników badań, które mogą zostać z powodzeniem zastosowane w leczeniu, szczególnie procedur połączonych różnego stopnia

zaawansowania stożka rogówki. Praca nowatorska, interesujący temat z uwagi brak skutecznych metod leczenia.

Podsumowując, rozprawa doktorska lek. Łukasza Kołodziejskiego, zatytułowana: *Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wybranych metod leczenia stożka rogówki* spełnia warunki określone w art. 1 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, wymagane na stopień doktora nauk medycznych. Wobec powyższego, zwracam się do *Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie* z wnioskiem o dopuszczenie lek. Łukasza Kołodziejskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, w tym do publicznej obrony.

Recenzent

dr hab. n med. Monika Modrzejewska, prof. PUM